



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 554**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/11** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 31/277** (2006.01)

**A61K 31/12** (2006.01)

**A61K 31/075** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61Q 17/00** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

**A61P 17/04** (2006.01)

**A61K 8/33** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02761067 .4**

86 Fecha de presentación : **16.08.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1443915**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2004**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y cosméticas que contienen aldehídos aromáticos que portan grupos oxi.**

30 Prioridad: **16.11.2001 US 332277 P**  
**04.01.2002 US 346049 P**  
**01.04.2002 US 368518 P**  
**01.04.2002 US 368565 P**  
**30.05.2002 US 384589 P**  
**30.05.2002 US 384690 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2007**

73 Titular/es: **BioForm Medical, Inc.**  
**1875 South Grant Street, Suite 110**  
**San Mateo, California 94402, US**

72 Inventor/es: **Engles, Charles, R.;**  
**Fuller, Bryan y**  
**Pilcher, Brian, Keith**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas y cosméticas que contienen aldehídos aromáticos que portan grupos oxi.

## 5 Antecedentes de la invención

## Campo de la invención

La presente invención se refiere a aldehídos aromáticos que portan grupos oxi y a su utilización como ingredientes  
10 activos en cosméticos y en fármacos. Más particularmente se refiere a dichos aldehídos y a su utilización en cosméticos y como fármacos tópicos, transdérmicos o sistémicos.

## Estado de la técnica

La presente invención implica la utilización de aldehídos aromáticos. Muchos aldehídos aromáticos son materiales  
15 conocidos que con frecuencia resultan de utilidad como intermediarios químicos. Algunos aldehídos aromáticos son asimismo componentes de productos naturales.

La presente invención utiliza estos aldehídos como ingredientes activos en fármacos y cosméticos. Aunque la  
20 invención contempla que estos materiales aldehídos pueden encontrar aplicaciones como agentes sistémicos contra condiciones inflamatorias cuando se administran transdérmicamente u oralmente o mediante inyección, en la actualidad sus usos preferidos son como componentes de composiciones cosméticas y farmacéuticas tópicas utilizadas para tratar una amplia diversidad de condiciones dermatológicas, desde la dermatitis y la inflamación inducida por UV, pasando por la psoriasis y el acné.

Los aldehídos aromáticos utilizados en la presente invención se seleccionan de entre el grupo constituido por 2-  
25 etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-buoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído y 4-hexiloxibenzaldehído.

Las terapias utilizadas en el pasado para tratar afecciones tales como el eccema y la psoriasis han incluido la  
30 utilización de simples emolientes. Han estado indicados para las dermatosis inflamatorias comunes los esteroides tópicos, desde agentes moderados, tales como la hidrocortisona (al 1%), pasando por materiales más potentes, tales como el propionato de clobetasol (al 0,05%). Además, los corticosteroides y los inmunosupresores se han utilizado para tratar condiciones de la piel. La vitamina D y sus derivados, tales como el calcipotriol y el tacalcitol, y la vitamina  
35 A y otros retinoides se han utilizado para tratar problemas dermatológicos. Los materiales con vitamina A se utilizan para tratar el acné.

Además de las terapias directamente tópicas, es bien conocido que muchos materiales pasan a través de la piel y  
40 entran en la circulación sistémica cuando se aplican sobre la piel. La línea que separa la administración "tópica" de dicha administración, denominada "transdérmica", de los fármacos es borrosa y muchas terapias hasta el momento han presentado ambos aspectos, tópico y transdérmico.

Estas terapias no carecen de limitaciones. Los emolientes son muy temporales y deben renovarse repetidamente.  
La utilización de esteroides tópicos se asocia con adelgazamiento de la piel, amoratamiento y erupciones, así como  
45 efectos secundarios sistémicos graves, tales como el desarrollo del síndrome de Cushing.

Los materiales con vitamina D con frecuencia pasan transdérmicamente y pueden presentar efectos inesperados  
sobre el metabolismo sistémico del calcio en el usuario. Los retinoides se ha informado que causan acné en algunos  
casos y producen efectos teratogénicos si se absorben transdérmicamente durante el embarazo.

50 Resulta evidente que existe una necesidad de composiciones tópicas adicionales que puedan tratar eficazmente las afecciones dermatológicas. Resultaría altamente deseable que estas composiciones también pudiesen tratar, afecciones inflamatorias tratables opcionalmente por vía transdérmica o de otra manera, sistémicamente y evitasen algunas o todos los problemas asociados con las terapias utilizadas en la actualidad. La solicitud de patente EP 0 985 408 se  
55 refiere a combinaciones particularmente con fines cosméticos y dermatológicos que contiene un agente adhesivo y un agente antimicrobiano. El aldehído anísico (4-metoxibenzaldehído) se da a conocer como un posible microbiozida. Estas composiciones pueden utilizarse para el tratamiento de fenómenos como el olor axilar, olor corporal, olor de los alimentos, olor capilar, acné, dermatitis seborreica, superinfecciones microbianas en relación con el eccema, la psoriasis y la inmunosupresión.

60 La patente US n° 5.733.535 se refiere a composiciones tópicas que comprenden N-acetilcisteína o compuestos relacionados, que pueden contener compuestos químicos perfumados para la utilización en el enmascaramiento de olores, tal como, por ejemplo, el aldehído anísico (4-metoxibenzaldehído). Este compuesto se propone además como agente de perfumería en la patente US n° 6.126.930 se refiere al cuidado personal y a composiciones farmacéuticas  
65 que comprenden un alcohol, un polímero para el cuidado personal, y un componente de perfumería alcohólico enmascarador. La patente EP 0 635 208 se refiere a composiciones repelentes de los piojos que contienen un compuesto aromático sustituido con metoxi, por ejemplo el aldehído anísico.

La patente WO 92/09276 da a conocer aldehídos aromáticos, sus derivados y composiciones farmacéuticas de los mismos para el tratamiento de células con una proliferación celular anormalmente elevada que resulta en enfermedades tales como la psoriasis, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades reumáticas y las reacciones dermatológicas alérgicas. Sin embargo, en dicha patente no se da a conocer un efecto particular de los benzaldehídos sustituidos con alcoxi.

Además, se atribuye un efecto carcinoestático a los benzaldehídos sustituidos en las patentes JP-A-55045656 y JP-A-56012310, entre las que también se dan a conocer alcoxi benzaldehídos específicos.

## Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto que un grupo de aldehídos aromáticos que portan grupos oxi son agentes tópicos eficaces contra las afecciones dermatológicas asociadas a inflamación. Estos aldehídos aparentemente también se transportan en un grado medible transdérmicamente y de esta manera potencialmente consiguen efectos antiinflamatorios sistémicos y/o localizados en el cuerpo. En vista de estos descubrimientos, aparentemente también se observa que estos aldehídos pueden resultar eficaces contra otras afecciones inflamatorias cuando se administran por otras vías sistémicas.

En uno de sus aspectos de composición, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas que contienen un portador tópico farmacéutica o cosméticamente aceptable y una cantidad farmacéutica o cosméticamente eficaz de uno o más compuestos aldehído aromático seleccionados de entre el grupo de 2-etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-buoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído y 4-hexiloxibenzaldehído.

En otro de sus aspectos de composición, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la administración tópica, transdérmica u otra vía sistémica que contienen un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos aldehído aromáticos seleccionados de entre el grupo constituido por 2-etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-butoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído y 4-hexiloxibenzaldehído.

## Descripción detallada de la invención

### Breve descripción de los dibujos

Figura 1: diagrama esquemático que ilustra los procesos inflamatorios en la piel y que muestra la relación entre la inflamación y la liberación de diversas proteínas.

Figura 2: una repetición de la figura 1 que ilustra los procesos inflamatorios que resultan eficazmente tratados utilizando la presente invención.

Figuras 3A y 3B, y figuras 4A, 4B y 4C: gráficos de columnas que muestran los efectos de los aldehídos utilizados en las composiciones de la presente invención sobre la expresión de prostaglandina E2, "PGE2", inducida por interleuquina 1, "IL-1", en fibroblastos dérmicos.

Figura 5: gráfico de columnas que muestra los efectos de aldehídos utilizados en las composiciones de la presente invención sobre la expresión de PGE<sub>2</sub> inducida por acetato de tetradecanoil forbol, "TPA", en queratinocitos.

Figura 6: una tabla que muestra los efectos de los aldehídos utilizados en las composiciones de la presente invención y otros compuestos relacionados sobre los niveles de expresión de diversas proteínas en fibroblastos retados con IL-1 o con luz UV (únicamente se reivindican los compuestos CX-5, 21, 22, 23, 24 y 25).

Figura 7: una tabla que muestra los efectos de los aldehídos utilizados en las composiciones de la presente invención y otros compuestos relacionados sobre los niveles de expresión de diversas proteínas en queratinocitos retados con TPA o con luz UV (únicamente se reivindican los compuestos CX-5, 21, 22, 23, 24 y 25).

Figuras 8A, 8B, 9A, 9B, 10A, 10B, 11A y 11B: gráficos de columnas de los datos tabulados en la figura 6 (únicamente se reivindican los compuestos CX-5, 21, 22, 23, 24 y 25).

Figuras 12A, 12B, 13A, 13B, 14A y 14B: gráficos de columnas de los datos tabulados en la figura 7 (únicamente se reivindican los compuestos CX-5, 21, 24 y 25).

Figuras 15A y 15B: gráficos de columnas de los datos obtenidos en un ensayo *in vivo* de la formulación de loción del Ejemplo 9.

## Definiciones

La expresión "radiación ionizante" se refiere a cualquier radiación que ioniza los átomos o moléculas de materia. Puede consistir de partículas (tales como electrones), o puede ser electromagnética (radiación ultravioleta, rayos X, radiación gamma). La radiación ionizante se produce naturalmente, por ejemplo como componente de la luz solar, y

## ES 2 266 554 T3

es emitida por sustancias radioactivas. También se produce artificialmente en máquinas de rayos X, aceleradores de partículas, reactores nucleares, etc.

La expresión “aislado”, cuando se utiliza para definir el estado de pureza de los compuestos aldehído aromáticos utilizados en la práctica de la presente invención, se refiere a que el aldehído aromático se ha liberado sustancialmente (es decir, por lo menos en aproximadamente el 90% y especialmente en por lo menos aproximadamente el 95%), o se ha separado, de cargas de alimentación relacionadas, coproductos, o en el caso de mezclas naturales, de materiales relacionados con los que el aldehído aparece en la naturaleza.

La expresión “portador tópico farmacéuticamente aceptable” y términos equivalentes se refiere a un líquido inactivo o vehículo cremoso capaz de suspender o de disolver el aldehído aromático y que presenta las propiedades de no ser tóxico ni inflamatorio cuando se aplica en la piel. Esta expresión específicamente pretende comprender materiales portadores autorizados para la utilización en cosméticos tópicos. Entre los portadores representativos se incluyen agua, aceites, tanto vegetales como minerales, bases de crema, bases de loción, bases de pomada y similares. Entre estas bases se incluyen agentes de suspensión, espesantes, intensificadores de la penetración, y similares. Su formulación es bien conocida para los expertos en la materia de los cosméticos y de los fármacos tópicos. Puede encontrarse información adicional referente a los portadores en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

La expresión “dosis terapéuticamente eficaz” se refiere a una dosis de una composición de la presente invención que, cuando se aplica tópicamente en la piel de un paciente afectado por una afección dermatológica u otra afección cosmética o médica, o cuando se administra por otra vía, resulta en una mejora observable en el estado del paciente.

El término “tópico” cuando se utiliza para definir un modo de administración, se refiere a que se administra un material mediante la aplicación en la piel.

La expresión “tópicamente eficaz” se refiere a que un material, cuando se aplica en la piel, produce un resultado farmacológico deseado, sea localmente en el sitio de aplicación o sistémicamente como resultado del paso transdérmico de un ingrediente activo en el material.

### *Los aldehídos aromáticos portadores de grupos oxi*

Los aldehídos aromáticos portadores de grupos oxi utilizados en la presente invención se seleccionan de entre el grupo constituido por 2-etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-butoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído y 4-hexiloxibenzaldehído.

Los aldehídos aromáticos se utilizan generalmente como compuestos aislados mezclados con un portador adecuado.

### *Procedimientos sintéticos generales*

Los aldehídos aromáticos utilizados en las composiciones y procedimientos de la presente invención son compuestos conocidos o son compuestos que pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferentes (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o solvente utilizado, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Por ejemplo, dichos compuestos pueden prepararse con facilidad mediante formulación del compuesto arilo correspondiente utilizando, por ejemplo, una formamida disustituida, tal como N-metil-N-fenilformamida, y oxiclورو de fósforo (la reacción de Vilsmeier-Haack) o utilizando  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  seguido de agua (la reacción de Gatterman). Son conocidos de la técnica numerosos otros procedimientos para preparar dichos compuestos arilcarbonilo. Estos procedimientos se describen, por ejemplo, en I.T. Harrison y S. Harrison, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley, New York, 1971, y referencias citadas en el mismo.

También pueden prepararse determinados compuestos aldehído aromáticos mediante alquilación del compuesto arilhidroxi correspondiente (por ejemplo 4-hidroxibenzaldehído y similar). Esta reacción típicamente se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto arilhidroxi con una base adecuada, tal como un álcali o un hidróxido, fluoruro o carbonato de metal alcalino-térreo, en un solvente inerte, tal como etanol, DMF o similar, para desprotonar el grupo hidroxilo. Esta reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 50°C durante aproximadamente 0,25 a 2 horas. El intermediario resultante se hace reaccionar a continuación *in situ* con aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes de un haluro de alquilo, preferentemente un bromuro o yoduro de alquilo, a una temperatura de entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 100°C durante aproximadamente 0,25 a aproximadamente 3 días.

Además, pueden prepararse diversos aldehídos aromáticos mediante reducción de los aril nitrilos correspondientes. Esta reacción típicamente se lleva a cabo mediante la puesta en contacto del aril nitrilo con aproximadamente 1,0 a 1,5

equivalentes de un agente reductor de hidruro, tal como  $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$  en un solvente inerte, tal como éter dietílico, a una temperatura comprendida entre aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $25^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 a 6 horas. Unas condiciones estándar de tratamiento final con ácido acuoso proporcionan a continuación el aril aldehído correspondiente.

#### Composiciones farmacéuticas y cosméticas y su utilización

Los aldehídos aromáticos portadores de grupos oxi se administran en la forma de una composición farmacéutica o cosmética. Estas composiciones pueden prepararse de maneras bien conocidas en las técnicas farmacéutica y cosmética y comprenden por lo menos un compuesto activo.

Generalmente, las composiciones de la presente invención se administran en una cantidad cosmética o en una dosis terapéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada en contextos terapéuticos típicamente puede ser determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que debe tratarse, la vía seleccionada de administración, el compuesto particular administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas en el paciente, y similares. En los contextos cosméticos, la cantidad que debe aplicarse se selecciona para conseguir un efecto cosmético deseado.

Las composiciones cosméticas de la presente invención deben administrarse tópicamente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención deben administrarse tópicamente, transdérmicamente o sistémicamente, tal como por vía oral o mediante inyección.

En dichas composiciones, el compuesto aldehído aromático habitualmente es un componente menor (entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 20% en peso, o preferentemente entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y adyuvantes de procesamiento que ayudan a preparar la forma de dosificación deseada.

Entre las formas cosméticas tópicas y las formas de dosificación farmacéutica tópicas pueden incluirse lociones, champús, compresas, geles, cremas, pomadas y pastas. Las lociones comúnmente utilizan una base agua o alcohol. Los geles son emulsiones semisólidas o suspensiones. Las cremas contienen generalmente una proporción significativa de agua en su base, mientras que las pomadas y cremas comúnmente son más aceitosas.

Las formas líquidas, tales como lociones adecuadas para la administración tópica o adecuadas para la aplicación cosmética, pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y de dispersión, espesantes, intensificadores de penetración, y similares. Las formas sólidas, tales como cremas o pastas o similares pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de entre los ingredientes siguientes: agua, aceite alcohol o grasa como sustrato, con surfactante, polímeros, tales como polietilenglicol, espesantes, sólidos y similares. Las formulaciones líquidas o sólidas pueden incluir tecnologías de administración mejorada, tales como liposomas, microsomas, microesponjas y similares.

Los componentes anteriormente indicados para las composiciones tópicas líquidas, semisólidas y sólidas son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares se proporcionan en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Cuando deben administrarse composiciones farmacéuticas transdérmicamente, se utilizan típicamente en forma de soluciones líquidas o en forma de gel. En estos contextos, la concentración de aldehído activo se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20%, y preferentemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% de la composición, siendo el resto vehículo acuoso mezclado o vehículo no acuoso, tal como alcoholes y similares, agentes de suspensión, agentes gelificantes, surfactantes y similares. Posteriormente se proporcionan ejemplos de estos materiales adecuados.

Las composiciones que contienen aldehídos de la presente invención también pueden administrarse en formas transdérmicas de liberación sostenida o desde sistemas de administración de fármaco de liberación transdérmica sostenida. Puede encontrarse una descripción de los materiales representativos de liberación sostenida en los materiales incorporados en Remington's Pharmaceutical Sciences.

Las composiciones para la administración sistémica incluyen composiciones para la administración oral, es decir, líquidos y sólidos, y composiciones para inyección.

Las composiciones para la administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Sin embargo, con más frecuencia, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación exacta. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y para otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un ocupante farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas premedidas calibradas de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En estas composiciones, el aldehído aromático habitualmente es un componente menor (entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 20% en peso o preferentemente entre aproximadamente 0,1% y aproxi-

## ES 2 266 554 T3

madamente 15% en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y adyuvantes de procesamiento que ayudan a preparar la forma de dosificación deseada.

5 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y de dispensación, colorantes, saborizantes y similares. Entre las formas líquidas pueden incluirse, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes siguientes, o compuestos de una naturaleza similar: un  
10 ligante, tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un ocupante, tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante, tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio; un glidante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante, tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

Las composiciones inyectables típicamente se basan en solución salina estéril inyectable o en solución salina tamponada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos de la técnica. Tal como anteriormente, el aldehído aromático en estas composiciones típicamente es un componente menor, con frecuencia suponiendo entre aproximadamente  
15 el 0,005% y el 5% en peso, siendo el resto el portador inyectable y similar.

Los componentes indicados anteriormente para composiciones oralmente administrables o inyectables son únicamente representativos. Se indican otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, en la parte de Remington's Pharmaceutical Sciences indicada anteriormente.

20 Los ejemplos de formulación siguientes ilustran composiciones cosméticas y farmacéuticas representativas de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se encuentra limitada a las composiciones farmacéuticas siguientes.

### 25 Formulación 1

#### *Líquido*

30 Se mezcla un compuesto de entre 2-etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-butoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído o 4-hexiloxibenzaldehído (125 mg) y goma xantano (4 mg), se pasa a través de un tamiz US de malla 10 y después se mezcla con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en una mezcla de agua/isopropanol (75:25). A continuación, se añaden suficiente agua/isopropanol para producir un volumen total de 5 ml.

### 35 Formulación 2

#### *Crema*

40 Se obtiene una base de crema fría comercial de aceite mineral-agua. A 100 gramos de esta base, se añaden 0,75 gramos de un compuesto de entre 2-etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-butoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído o 4-hexiloxibenzaldehído en forma de polvos finos o de líquido, con mezcla y agitación continuas para suspender los polvos en la base y proporcionar una composición cosmética o farmacéutica.

45 Esta composición incluye lo siguiente: agua desionizada (57,6% en peso), niacinamida (2,0%), glicerina (4,0%), fenonip (1,0%), propilenglicol (5,0%), transcitol (3,2%), aceite de jojoba (3,5%), alcohol isocetílico (2,0%), estearato de isocetilo (3,5%), aceite mineral (3,0%), 4-etoxibenzaldehído (1,0%), palmitato de isoestearilo (3,0%), gliceril coato de PEG-7 (2,0%), Glicereth-7 (2,0%), POLYSORBATE-20™ (0,2%), ricinoleato de cetilo (1,0%), estearato de glicerilo/estearato de PEG-100 (4,0%) y SEPIGEL™ (2,0%).

### 50 Formulación 3

#### *Comprimidos*

55 Se mezcla un compuesto de entre 2-etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-butoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído, o 4-hexiloxibenzaldehído con ligante de gelatina seca y diluyente almidón en una proporción en peso de 0,1:1:1. Se añade una cantidad lubricante de estearato de magnesio y la mezcla se comprime en comprimidos de 210 mg que contienen 10 mg de aldehído aromático activo.

### 60 Formulación 4

#### *Inyección*

65 Se disuelve un compuesto de entre 2-etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-butoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído, o 4-hexiloxibenzaldehído en medio acuoso de solución salina inyectable a una concentración de 1 mg/ml.

*Utilidad y dosificación*

Las composiciones de la presente invención pueden utilizarse tópicamente para tratar afecciones dermatológicas, tales como:

5 queratosis actínica,  
acné,  
10 dermatitis alérgica por contacto,  
eccema atópico,  
dermatitis por contacto,  
15 eccema,  
eritema,  
20 eccema de mano,  
picor,  
dermatitis irritativa por contacto,  
25 psoriasis,  
eccema seborreico,  
30 rosácea,  
alopecia areata,  
daños por irradiación, incluyendo la irradiación UV, irradiación IR y cualquier otra radiación ionizante, y  
35 similares.

Las composiciones, tanto cosméticas como farmacéuticas, también pueden utilizarse para tratar y prevenir las quemaduras solares y para tratar y prevenir otras formas de inflamación y daños inducidos por UV, y los daños debidos a otras formas de radiación ionizante.

En estas aplicaciones, las composiciones cosméticas y farmacéuticas se administran tópicamente para conseguir un efecto cosmético deseado o un efecto terapéutico tópico.

En estos usos, los niveles de dosis o los niveles de aplicación pueden expresarse en términos de la cantidad de aldehído aromático activo administrado en la piel. Por ejemplo, pueden utilizarse entre 1 y aproximadamente 5 dosis o aplicaciones al día, conteniendo cada una entre aproximadamente 0,001 g y aproximadamente 1 g de aldehído activo.

Alternativamente, los niveles de dosis pueden expresarse en términos del volumen de composición formulada administrada. Por ejemplo, entre 1 y aproximadamente 5 dosis o aplicaciones al día, conteniendo cada una entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 gramos de composición, que contiene entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% en peso de aldehído activo, y especialmente entre 0,02% y aproximadamente 8% en peso.

Cuando se utiliza en un producto solar, tal como loción solar, la concentración de aldehído puede ser la indicada anteriormente y el producto puede aplicarse según resulte necesario basándose en la intensidad y duración de la exposición al sol.

Además, debido a que los aldehídos aromáticos se ha descubierto que inhiben eficazmente la liberación de citoquinas, tales como IL-1 $\alpha$ , estos compuestos resultan útiles para tratar enfermedades caracterizadas por una sobreproducción o una producción desregulada de citoquinas, particularmente de IL-1 $\alpha$ . Los niveles elevados de IL-1 y de otras citoquinas se asocian a una amplia diversidad de condiciones inflamatorias, incluyendo la artritis reumatoide, el choque séptico, la eritema nudoso leproso, la septicemia, el síndrome de distrés respiratorio adulto (ARDS), la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), la uveitis, los daños debidos a radiación ionizante, y similares.

Las relaciones entre estas citoquinas y materiales relacionados, y los procesos inflamatorios se describen en más detalle posteriormente, en la sección "Biología y ensayos".

En el caso de la administración transdérmica para tratar dichas condiciones inflamatorias, puede administrarse una cantidad de composición en un área superficial de piel adecuada para conseguir una concentración de aldehído activo

en el flujo sanguíneo sistémico de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1.000 micromolar, y especialmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 micromolar.

Los niveles de dosis de inyección para tratar las afecciones inflamatorias se encuentran comprendidos entre aproximadamente 0,01 mg/kg/hora y por lo menos 1 mg/kg/hora, todos ellos durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 120 horas, y especialmente durante 24 a 96 horas. También puede administrarse un bolo de pre-carga de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg o más para conseguir niveles adecuados de equilibrio estable.

Con la dosificación oral, son regímenes representativos una a cinco, y especialmente dos a cuatro, y típicamente tres, dosis orales diarias. Mediante la utilización de estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg del aldehído aromático, proporcionando cada una de las dosis preferentes entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5 mg/kg.

Los aldehídos aromáticos pueden administrarse como el único agente activo o pueden administrarse en combinación con otros agentes.

### *Biología y ensayos*

Entre los ejemplos se incluyen varios estudios *in vitro* para investigar la capacidad de estos aldehídos de bloquear diversos procesos inflamatorios en la piel. Para estos estudios, se utilizaron queratinocitos humanos primarios y cepas celulares de fibroblastos dérmicos, así como monocitos THP-1 y la línea celular derivada de las células Jurkat T. Los experimentos *in vitro* utilizados para evaluar las actividades antiinflamatorias de los aldehídos se seleccionaron basándose en el conocimiento actual sobre el proceso inflamatorio de la piel. La figura 1 ilustra los sucesos implicados en la inflamación cutánea.

La inflamación de la piel se caracteriza por picor, dolor, enrojecimiento, hinchazón, y con frecuencia, piel rugosa y escamosa. Estos síntomas resultan de cambios en el flujo sanguíneo al sitio de inflamación, permeabilidad vascular incrementada, la migración de células de la circulación hacia el tejido, y la liberación de mediadores solubles, incluyendo citoquinas, prostaglandinas y quimoquinas. La inflamación de la piel puede verse desencadenada por: 1) infección causada por bacterias, parásitos, hongos o virus, 2) lesión resultante de traumatismo físico, incluyendo quemaduras, radiación UV e ionizante, 3) contacto con irritantes químicos, y 4) exposición a un cuerpo foráneo, tal como un alérgeno que desencadene una respuesta inmunológica.

La inflamación puede caracterizarse como aguda o crónica. La inflamación aguda de la piel puede resultar de la exposición a la radiación UV (UVR), a radiación ionizante o el contacto con irritantes químicos o alérgenos. En contraste, la inflamación crónica resulta de una respuesta inflamatoria sostenida mediada por células inmunitarias. Las respuestas inflamatorias agudas típicamente se resuelven en 1 a 2 semanas acompañadas de poca destrucción de tejido. Sin embargo, las respuestas inflamatorias crónicas son de larga duración debido a que el antígeno que desencadenó la respuesta persiste en la piel. Ello conduce a un reclutamiento continuo de las células inmunológicas en el tejido, particularmente de linfocitos T, que después producen y secretan niveles elevados de muchos mediadores inflamatorios. La inflamación crónica conduce a una destrucción de tejido significativa y grave.

Con independencia del estímulo que desencadena la respuesta inflamatoria cutánea aguda o crónica, los sucesos iniciales son similares y se muestran en las figuras 1 y 2. Los estímulos desencadenantes, tales como la radiación UV, inducen a los queratinocitos en la piel la producción de diversas citoquinas, incluyendo la citoquina inflamatoria clave, la interleucina 1 (IL-1). Estas células también pueden producir factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y prostaglandina E2 (PGE-2). La PGE-2 causa vasodilatación de los vasos sanguíneos cerca del sitio de lesión y también incrementa la sensibilidad de las terminaciones de los nervios sensoriales, resultando en una sensación de picor y de dolor. La acción principal de TNF- $\alpha$  es incrementar la producción de moléculas de adhesión sobre la superficie de las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos. Estas moléculas de adhesión actúan como anclajes en el vaso sanguíneo que permiten que las células inmunitarias que se desplazan por la circulación, se unen al endotelio, un suceso que puede conducir a la diapédesis (movimiento) de estas células de la circulación y hacia el interior del tejido. La IL-1 producida por los queratinocitos se une a receptores específicos sobre los fibroblastos dentro de la dermis y activa rutas de señalización que conducen a la inducción de muchos genes proinflamatorios, tales como aquéllos para COX-2, IL-8 y IL-6. IL-1 también se une a receptores específicos sobre los mastocitos, resultando en la producción y secreción de histamina (que también incrementa la sensibilidad de las terminaciones nerviosas), citoquinas y otros mediadores inflamatorios. Además de responder a IL-1 derivada de queratinocitos, los fibroblastos también pueden ser directamente activados por el estímulo desencadenante (por ejemplo UVR) y ello estimula adicionalmente la expresión de genes proinflamatorios, resultando en la producción de PGE-2, la quimoquina IL-8, así como colagenasa 1 (MMP-1). IL-8 estimula la diapédesis (quimotaxis, movimiento) de neutrófilos, monocitos y finalmente linfocitos de las células endoteliales, en la que se han unido como resultado del incremento inducido por TNF- $\alpha$  de las moléculas de adhesión. Una vez en el tejido, los neutrófilos y monocitos producen citoquinas adicionales (IL-1, IL-12), y quimoquinas, incluyendo la proteína quimotáctica de monocito (MCP-1), una potente quimoquina que acelera el movimiento de los monocitos hacia el interior del tejido y ayuda a transformarlos en macrófagos. Los macrófagos maduros, a su vez, producen una diversidad de metaloproteinasas de matriz (MMPs) que degradan las proteínas de la matriz extracelular y de esta manera reducen la resistencia, elasticidad y grosor de la piel.



Si se mantiene la respuesta inflamatoria mediante la presencia continua de un antígeno en la piel, como es el caso con las enfermedades cutáneas crónicas y destructivas, tales como la psoriasis y la dermatitis atópica, la persistencia del antígeno provoca que los linfocitos T entren en el sitio de tejido y resulten activados. Esta activación conduce a la producción de citoquinas, tales como el TNF- $\alpha$ , la proteína 1 quimotáctica de los monocitos (MCP-1), IL-8, IL-12 e interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). La IL-12 liberada provoca que los linfocitos T proliferen rápidamente y produzcan una amplia diversidad de citoquinas, factores de crecimiento y otros mediadores inflamatorios. Estos productos liberados activan adicionalmente los macrófagos, reclutan monocitos, incrementan la destrucción de tejido y causan un crecimiento acelerado y descontrolado de las células de la piel, particularmente de queratinocitos. El resultado es una inflamación pronunciada de la piel, con enrojecimiento, dolor, picor y descamación de la piel a medida que los queratinocitos se desplazan rápidamente hasta la superficie y se “desprenden por descamación”. Además, el desprendimiento rápido de los queratinocitos en la superficie compromete la función de barrera del estrato córneo, resultando en la pérdida de agua y en sequedad de la piel.

Un resultado común en la inflamación es que las células de la piel responden a estímulos inflamatorios mediante la activación de cualquiera de entre dos rutas de señalización intracelular (o en algunos casos ambas rutas). estas rutas se denominan comúnmente ruta de la quinasa activada por estrés (SAK) y la ruta de NF- $\kappa$ B. La ruta SAK conduce a la activación del factor de transcripción AP-1, que después se une a varios genes inflamatorios, activándolos, incluyendo COX-2, IL-6 y MCP-1. La activación de la ruta NF- $\kappa$ B resulta en la traslocación de la proteína NF- $\kappa$ B hasta el núcleo, y en la activación de genes inflamatorios controlados por NF- $\kappa$ B, tales como IL-8, MMP-1, TNF- $\alpha$  y la molécula de adhesión VCAM-1. Resulta interesante que muchos genes inflamatorios, incluyendo IL-1, presentan elementos promotores que se unen a los factores de transcripción tanto AP-1 como NF- $\kappa$ B y de esta manera resultan regulados en cierto grado por ambas rutas de señalización. Los ensayos de cribado Cutanix están diseñados para determinar qué ruta se encuentra bloqueada por el compuesto investigado, o si ambas rutas resultan inhibidas eficazmente. Un compuesto con la capacidad de bloquear la transcripción de genes inflamatorios regulados por cada una de estas rutas probablemente proporcionará efectos antiinflamatorios significativos cuando se aplique tópicamente. Para cada compuesto antiinflamatorio putativo bajo consideración, el programa inicial de cribado se concentra en los sitios diana siguiente para la intervención:

1. Inhibir la producción de IL-1 y PGE-2 en queratinocitos tratados con UVR o con acetato de tetradecanoil forbol.
2. Inhibir la producción de PGE-2 en fibroblastos dérmicos tratados con UVR.
3. Inhibir la producción de PGE-2 en fibroblastos tratados con IL-1.

Debido a que uno de los activadores más comunes de la inflamación de la piel es la luz solar, específicamente la radiación UVB, la determinación de la capacidad de un compuesto de bloquear la inducción de PGE-2 proinflamatorio por UVR tanto en queratinocitos como en fibroblastos representa una primera etapa lógica en el procedimiento de cribado. Además, debido a que la inflamación de la piel con frecuencia resulta desencadenada por el contacto con irritantes químicos o alérgenos, la utilización de TPA, que es conocido que desencadena una respuesta inflamatoria en la piel, proporciona un modelo adicional para el análisis de las actividades antiinflamatorias de los compuestos de ensayo. Finalmente, debido a que IL-1 es uno de los mediadores y propagadores más importantes de inflamación y resulta rápidamente inducido por un estímulo inflamatorio, tal como UVR, la determinación de la capacidad de un potencial compuesto antiinflamatorio de bloquear la producción o la acción de IL-1 es un estudio de cribado inicial críticamente importante. Tal como se muestra en las figuras 1 y 2, mediante el bloqueo de la producción de IL-1 por los queratinocitos, no sólo se suprime la activación de los fibroblastos, sino que también se bloquea la activación de los mastocitos, previniendo de esta manera la liberación de histamina y de otros mediadores inflamatorios. Además, la inhibición de la producción de IL-1 en la piel evita la activación de un gran número de genes inflamatorios que resultan estimulados únicamente por IL-1. Entre estos se incluyen COX-2, MMP-1 y una diversidad de genes de citoquina y de quimoquina.

Para todos los estudios de cribado iniciales descritos en la presente memoria, las células en cultivo se exponen al agonista apropiado (es decir, UVR, TPA o IL-1) y después se incuban en medio durante 24 ó 48 horas en presencia o en ausencia del compuesto bajo investigación. En los puntos temporales de 24 y 48 horas, se extrae el medio de las células y se somete a ensayo para una serie de mediadores inflamatorios mediante ELISA.

Sólo se utilizaron cepas de queratinocitos primarios y de fibroblastos, no líneas celulares inmortalizadas, para los estudios de cribado. La utilización de células normales de la piel incrementa la probabilidad de que los resultados de los estudios *in vitro* sean predictivos de efectos de un compuesto dado cuando se aplica tópicamente.

Los aldehídos que se encuentra que suprimen por completo (al 100%) la inducción de PGE-2 a una concentración de 100 micromolar o menos seguidamente se someten a estudios de dosis-respuesta más exigentes, incluyendo la secuencia de experimentos siguiente:

1. Evaluación mediante ELISA de la capacidad de un compuesto de bloquear una diversidad de mediadores inflamatorios inducidos por UVR, TPA o IL-1 en queratinocitos y fibroblastos, incluyendo IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 y MMP-1.

2. Evaluación mediante ELISA de la capacidad de un compuesto de bloquear la producción y secreción de mediadores inflamatorios por los monocitos (línea de monocitos THP-1) estimulados por lipopolisacáridos (LPS) y por linfocitos T (células Jurkat) estimulados con un ligando de anticuerpo que activa las células.

3. La utilización de RPA (análisis de protección frente a ribonucleasa) para determinar si un compuesto actúa a nivel génico suprimiendo la actividad de genes inflamatorios específicos estimulados por la exposición de células a diversos agonistas, incluyendo UVR, IL-1, TPA o LPS (lipopolisacárido). Cutanix ha desarrollado un “cóctel” de RPA adaptado para los queratinocitos, fibroblastos, células T y monocitos para medir simultáneamente la expresión de genes inflamatorios específicos de tipo celular en células estimuladas con UVR, IL-1, TPA o LPS en presencia o en ausencia del compuesto bajo investigación.

4. La utilización del análisis de microchips génicos para examinar simultáneamente el efecto de cualquier compuesto sobre la expresión de más de 5.500 genes específicos para células presentes en la piel. Los chips génicos utilizados se adquirieron de Research Genetics y proporcionan lecturas de genes que es conocido que se expresan en la piel.

Los aldehídos pueden suprimir una serie de mediadores proinflamatorios y la figura 2 identifica algunos de los sucesos que es probable que resulten inhibidos por los aldehídos *in vivo* (señalados por una X en un círculo).

## Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan para describir con mayor detalle la invención y no pretenden ser limitativos del alcance de la invención, que se define a partir de las reivindicaciones adjuntas.

### Ejemplo 1

Se llevó a cabo un experimento *in vitro* inicial para demostrar la actividad del aldehído aromático 4-etoxibenzaldehído (“4-EB”) como fármaco administrado tópicamente.

Para este experimento, se sembraron fibroblastos de piel humana en placas de cultivo de 12 pocillos a una densidad de 80.000 células/pocillo en medio de cultivo de tejido y se dejaron durante la noche para que se enganchasen a la placa. El día siguiente, se extrajo el medio y se substituyó por medio fresco que contenía etanol al 1% como control de dilución, IL-1 a una concentración de 500 picogramos/ml o IL-1 más 4-EB a una concentración de 250  $\mu$ M o de 500  $\mu$ M. Las células se incubaron durante 24 horas más y en ese momento se extrajo el medio y se sometió a ensayo mediante ELISA para la presencia de PEG-2 en el medio de cultivo. Los resultados muestran que IL-1 causó un incremento de 17,8 veces en PGE-2 (control = 727 pg/10<sup>6</sup> células; IL-1 = 12.976 pg/10<sup>6</sup> células). Sin embargo, las células tratadas con cualquiera de las concentraciones de 4-EB mostró una inhibición completa de la inducción por IL-1 de PGE-2.

### Ejemplo 2

Se llevaron a cabo experimentos *in vitro* para demostrar la actividad del 3,5-di-terc-butil, 4-hidroxibenzaldehído (“DTHB”, no reivindicado) como fármaco de administración tópica.

Para este experimento, se sembraron fibroblastos de piel humana en placas de cultivo de 12 pocillos a una densidad de 80.000 células/pocillo en medio de cultivo de tejido y se dejaron durante la noche para que se enganchasen a la placa. Al día siguiente, se extrajo el medio y se substituyó con medio fresco que contenía etanol al 1% como control de dilución, IL-1 a una concentración de 500 picogramos/ml o IL-1 más uno de los compuestos investigados, a una concentración de 1, 10, 50 ó 100  $\mu$ M. Las células se incubaron durante 24 horas más y en ese momento, se extrajo el medio y se sometió a ensayo mediante ELISA para la presencia de PGE-2 en el medio de cultivo. Los resultados muestran que IL-1 causó un incremento de 4 a 22 veces de PGE-2.

Los resultados detallados de estudios que comparan la actividad de DTHB con 4-etoxibenzaldehído (“4-EB”) se muestran en la fig. 3B, en la que los porcentajes de inhibición son los siguientes: 4-EB, 100%, 6% y 10% a 50  $\mu$ M, 10  $\mu$ M y 1  $\mu$ M; DTHB, 100%, 44,4% y 3,3% a 50  $\mu$ M, 10  $\mu$ M y 1  $\mu$ M.

### Ejemplo 3

Se llevaron a cabo estudios posteriores para determinar la dosis-respuesta de los fibroblastos de piel humana frente a 4-EB. 4-EB bloqueó por completo la inducción por IL-1 de PGE-2 a una concentración de 100  $\mu$ M, bloqueó 82% de la inducción de PGE-2 a una concentración de 50  $\mu$ M, y bloqueó el 35% a una concentración de tan sólo 10  $\mu$ M. Los resultados del estudio se muestran gráficamente en la fig. 3A.

### Ejemplo 4

Se llevaron a cabo estudios *in vitro* similares a los descritos en el Ejemplo 2 utilizando queratinocitos de piel humana. El conjunto experimental era igual al descrito para el Ejemplo 2, pero substituyendo IL-1 por acetato de tetradecanoil forbol (TPA) a una concentración de 32 nM como el agonista. Se sometieron a ensayo muestras de 3, 5-

## ES 2 266 554 T3

di-terc-butil, 4-hidroxibenzaldehído (DTHB, no reivindicado) a concentraciones de 10, 50 ó 100  $\mu\text{M}$ . Los resultados demuestran que TPA causó un incremento de 3,5 veces de PGE-2. Sin embargo, el tratamiento con DTHB bloqueó la producción de PGE-2 por lo menos al 50%. Los resultados detallados de estudios que comparan DTHB a 4-EB se muestran en la fig. 4C. Los porcentajes de inhibición fueron los siguientes: DTHB, 87,9% a 10  $\mu\text{M}$ ; 4-EB, 94,9% y 79,9% a 100  $\mu\text{M}$  y 50  $\mu\text{M}$ .

### Ejemplo 5

Se llevaron a cabo experimentos *in vitro* posteriores para demostrar la actividad de otros aldehídos aromáticos en comparación con el 4-etoxibenzaldehído ("4-EB") como fármaco de administración tópica. Los compuestos sometidos a ensayo eran 2-etoxibenzaldehído (2-EB), 3-etoxibenzaldehído (3-EB) y 4-metoxibenzaldehído (4-MB).

Para este experimento, se sembraron fibroblastos de piel humana en placas de cultivo de 12 pocillos a una densidad de 80.000 células/pocillo en medio de cultivo de tejido y se dejaron durante la noche para que se enganchasen a la placa. Al día siguiente, se extrajo el medio y se sustituyó por medio fresco que contenía etanol al 1% como control de dilución, IL-1 a una concentración de 500 picogramos/ml, o IL-1 más uno de los compuestos investigados, a una concentración de 1, 10, 50 ó 100  $\mu\text{M}$ . Las células se incubaron durante 24 horas más y en ese momento se extrajo el medio y se sometió a ensayo mediante ELISA para la presencia de PGE-2 en el medio de cultivo. Los resultados muestran que IL-1 causó un incremento de 4 a 22 veces en PGE-2.

Los porcentajes de inhibición, tal como se muestran en los resultados detallados de la figura 4A), fueron los siguientes: 2-EB, 82,9% y 58,9% a 100  $\mu\text{M}$  y a 50  $\mu\text{M}$ ; 3-EB, 41,2% y 42,6% a 100  $\mu\text{M}$  y a 50  $\mu\text{M}$ ; 4-EB, 81,5% a 100  $\mu\text{M}$ .

Las concentraciones de 10 ó 50  $\mu\text{M}$  de 4-MB no inhibieron aparentemente la producción inducida por IL-1 de PGE-2 en los fibroblastos. Los porcentajes de inhibición, tal como se muestran en los resultados detallados de la figura 4B), fueron los siguientes: 4-MB, 13,6% y 16,2% a 50  $\mu\text{M}$  y a 10  $\mu\text{M}$ .

### Ejemplo 6

Se llevaron a cabo estudios *in vitro* similares a los descritos en el Ejemplo 5 utilizando queratinocitos de piel humana. El conjunto experimental era igual al descrito para el Ejemplo 5, pero sustituyendo IL-1 por acetato de tetradecanoil forbol (TPA) a una concentración de 32 nM como el agonista. Los compuestos sometidos a ensayo eran 2-etoxibenzaldehído (2-EB) y 3-etoxibenzaldehído (3-EB) y 4-etoxibenzaldehído (4-EB) a concentraciones de 10, 50 ó 100  $\mu\text{M}$ . Los resultados demuestran que TPA causó un incremento de 3,5 veces de PGE-2. Sin embargo, el tratamiento con cualquiera de estos compuestos bloqueó la producción de PGE-2 por lo menos al 50%.

Los porcentajes de inhibición, tal como se muestra en los resultados detallados en la figura 5, fueron los siguientes: 2-EB, inhibición del 83%, del 76,6% y del 55,2% a 100  $\mu\text{M}$ , a 50  $\mu\text{M}$  y a 10  $\mu\text{M}$ ; 3-EB, inhibición del 76,7% y del 57,7% a 100  $\mu\text{M}$  y a 50  $\mu\text{M}$ ; 4-EB, inhibición del 94,9% y del 79,9% a 100  $\mu\text{M}$  y a 50  $\mu\text{M}$ .

### Ejemplo 7

Se llevaron a cabo experimentos *in vitro* para demostrar la actividad de una serie de aldehídos aromáticos en forma de fármacos de administración tópica. Los compuestos sometidos a ensayo y los resultados medidos se tabulan en la figura 6, y se muestran gráficamente en las figuras 8 a 11. Entre estos datos se incluyen resultados para aldehídos de acuerdo con la invención y también se incluyen resultados para otros compuestos relacionados.

Para este experimento, se sembraron fibroblastos de piel humana en placas de cultivo de 12 pocillos a una densidad de 80.000 células/pocillo en medio de cultivo de tejidos y se dejaron durante la noche para que se enganchasen a la placa. A continuación, se sustituyó el medio por PBS para un reto con luz UV o con IL-1. Tras la irradiación o introducción de IL-1, se extrajo el PBS y se añadió a continuación medio de cultivo que contenía el compuesto apropiado (o DMSO en los controles) y las células se cultivaron durante 24 horas más. En ese momento, se extrajo el medio y se realizó un ensayo mediante ELISA para la presencia de PGE-2, IL-1, IL-6, IL-8 o MMP-1 en el medio de cultivo. Se midieron los niveles de proteína en el medio acondicionado y se proporcionan como porcentaje de inhibición respecto a los controles de dilución.

#### Reto con IL-1

En el segundo día, se extrajo el medio y se sustituyó por medio fresco que contenía etanol al 1% como control de dilución, IL-1 a una concentración de 500 picogramos/ml, o IL-1 más uno de los compuestos investigados, a una concentración de 100, 10 ó 1  $\mu\text{M}$ .

#### Reto con luz UV

En el segundo día, se extrajo el medio y se sustituyó por PBS fresco para la irradiación. A continuación, los fibroblastos se irradiaron con 50 mJ de UVB. La irradiación UVB se obtuvo iluminando las muestras con una lámpara solar FS-20 a través de las tapas de las placas multipocillo con el fin de eliminar por filtrado la radiación UVC. Tras

## ES 2 266 554 T3

la irradiación, se extrajo la solución de PBS y se sustituyó por una solución que contenía etanol al 1% como control de dilución, uno los compuestos aldehído a una concentración de 100, 10 ó 1  $\mu$ M. Las células se incubaron durante 24 horas más y se extrajo a continuación el medio para los ensayos ELISA y se realizó un recuento de las células.

### 5 Ejemplo 8

Se llevaron a cabo estudios *in vitro* similares a los descritos en el Ejemplo 7 utilizando queratinocitos de piel humana. El conjunto experimental era el mismo que el descrito para el Ejemplo 7. Los productos se sometieron a ensayo mediante ELISA para la presencia de PGE-2, IL-1, IL-6, IL-8, MMP-1 o TNF- $\alpha$  en el medio de cultivo.

Para las células retadas con un agonista bioquímico, se sustituyó IL-1 por acetato de tetradecanoil forbol (TPA) a una concentración de 32 nM. Al utilizar luz UV para retar las células, se expusieron a 75 mJ de UVB, obtenidas mediante la iluminación de las células con una lámpara solar FS-20 a través de las tapas de las placas multipocillo con el fin de eliminar por filtración la radiación UVC.

Los compuestos sometidos a ensayo se encontraban a una concentración de 100, 10 ó 1  $\mu$ M, y los niveles de expresión de proteína se proporcionaron como porcentajes de inhibición respecto a las células de tratamiento de control. Los porcentajes de inhibición medidos se tabulan en la figura 7 y se muestran gráficamente en las figuras 12 a 14.

### 20 Ejemplo 9

Debido a los marcados efectos antiinflamatorios observados al utilizar 4-EB en modelos de cultivo celular de fibroblastos humanos, se llevaron a cabo estudios *in vivo* para determinar si 4-EB aplicado tópicamente podía bloquear una respuesta inflamatoria en el ser humano. Aunque los detalles que se proporcionan en la presente memoria se refieren a un compuesto específico, pueden utilizarse los mismos ensayos en cualquiera de los aldehídos aromáticos de la presente invención.

Se desarrolló una loción tópica para 4-EB constituida por lo siguiente:

#### 30 Fase acuosa

Agua desionizada	57,6% (en peso)
Niacinamida	2,0%
Glicerina	4,0%
Fenonip	1,0%

#### 40 Fase aceite

Propilenglicol	5,0%
Transcutol	3,2%
Aceite de jojoba	3,5%
Alcohol isocetílico	2,0%
Estearato de isocetilo	3,5%
Aceite mineral	3,0%
4-etoxibenzaldehído	1,0%
Palmitato de isoestearilo	3,0%
Gliceril cocoato de PEG-7	2,0%
Glicereth-7	2,0%
POLYSORBATE-20™	0,2%
Ricinoleato de cetilo	1,0%
Estearato de glicerilo/Estearato de PEG-100	4,0%

#### 60 Espesante

SEPIGEL™	2,0%
----------	------

A continuación, esta loción se sometió a ensayo mediante el análisis de absorción percutánea de celda de Franz para determinar cuánto 4-EB podía penetrar en la piel humana a lo largo de un periodo de 24 horas. La formulación de loción indicada anteriormente proporcionó una tasa de flujo de 4-EB a través de la piel humana de 30 a 50 microgramos/hora.

A continuación, esta loción se sometió a ensayo para determinar si podía prevenir una respuesta inflamatoria al aplicarla tópicamente en la piel humana. Para este estudio, se irradió un voluntario de laboratorio en un punto del tamaño de una moneda de 25 centavos en la parte interna del antebrazo con 60 a 80 mJ de luz UVB (con una lámpara solar). Esta dosis resultó suficiente para causar una respuesta de eritema rojo altamente visible. Inmediatamente después de la irradiación en ambos brazos, se trató un brazo con la loción 4-EB anterior, mientras que el otro brazo se trató con la misma formulación de loción pero sin 4-EB. Dentro de las 2 a 6 horas de la irradiación, el brazo tratado con vehículo desarrolló una respuesta pronunciada de eritema rojo en el sitio de irradiación, mientras que el punto tratado con loción de 4-EB, no la desarrolló. Incluso en el día siguiente, 14 horas posteriores a la irradiación, el punto tratado con 4-EB no mostró rojez alguna. Este estudio demuestra que el 4-EB administrado tópicamente presenta una actividad antiinflamatoria marcada.

Además de su actividad antiinflamatoria, los compuestos de la presente invención, solos o en combinación con otros compuestos, tales como etil vanillina, pueden presentar propiedades antienvjecimiento. Uno de los síntomas clásicos del envejecimiento de la piel es un incremento de la actividad de colagenasa en los fibroblastos dérmicos, lo que destruye el colágeno, conduciendo de esta manera a flaccidez de la piel a arrugas.

#### *Implicaciones de los resultados en términos de usos potenciales de la invención*

##### *Antienvejecimiento*

El descubrimiento de que los aldehídos aromáticos de la presente invención inhiben la actividad de los genes inflamatorios en células de la piel en cultivo y de que pueden bloquear una respuesta inflamatoria *in vivo* cuando se aplican tópicamente sugiere una amplia utilidad para estos compuestos en los mercados cosmético, dermatológico y de los fármacos orales. En el mercado cosmético, estos compuestos, cuando se formulan para el uso tópico, previsiblemente podrían reducir la inflamación crónica inducida por el sol, que causa la activación de genes e células de la piel que destruyen la matriz de la misma. Mediante la inhibición de los genes inducidos por el sol, tales como MMP-1 (colagenasa), gelatinasa y las citoquinas IL-1, IL-12, etc., 2-EB y de 4-EB, prevendrá la degradación adicional de la piel, disminuyendo de esta manera la producción de líneas y arrugas, piel flácida, y adelgazamiento de la piel. Es probable que estos aldehídos aromáticos estimulen genes que dan soporte a la matriz de la piel, tales como el colágeno (estudios en marcha). De esta manera, este producto puede utilizarse como un producto “restaurador de la piel” para la piel dañada por el sol. Presenta utilidad en el tratamiento de las queratosis actínicas mediante la prevención de su formación y de hecho la reducción del tamaño y número de las queratosis existentes.

##### *Productos solares*

El descubrimiento de que el 4-EB aplicado tópicamente, o cualquier otro compuesto de la presente invención, puede prevenir por completo la aparición de una quemadura solar mediante exposición a UVB sugiere la utilización de aldehídos aromáticos en los productos solares, incluyendo las lociones protectoras, las lociones solares bronceadoras y los productos para después del sol. No se sugiere que las moléculas presentan propiedades de pantalla solar (que probablemente sí presentan en cierto grado), sino que pueden de hecho detener la progresión de una quemadura solar DESPUÉS de que la piel haya sido expuesta a los rayos UV del sol. Aunque se ha demostrado que la aplicación tópica del producto inmediatamente después de la exposición a UVB previene la aparición de la quemadura solar, también resulta posible que la aplicación del producto incluso después de la aparición de la quemadura solar pueda: 1) prevenir la continuación de la progresión de la quemadura solar, y 2) revertir el enrojecimiento ya presente.

#### *Ejemplo 10*

##### *Estudio clínico de la rosácea*

Se trataron 30 sujetos con rosácea leve a moderada con loción que contenía 4-EB al 1% en peso (20 sujetos) o con una loción de control de la que se había extraído el material activo. El estudio se aleatorizó en doble ciego. Durante la primera visita, se evaluó a los pacientes con 4 medidas de la enfermedad: 1) eritema, 2) descamación (pelado), 3) tono desigual de la piel, y 4) dermatitis. El médico también proporcionó una puntuación de “severidad global” comprendida entre 1 y 6, siendo 6 el nivel más severo de la enfermedad globalmente. Los pacientes se fotografiaron para registrar la severidad de la enfermedad. Tras la evaluación, los pacientes volvieron a casa con la loción de ensayo o con la loción de control, y se les proporcionó instrucciones de aplicarla por la mañana y por la tarde durante dos semanas. Después, volvieron a la clínica para una evaluación de dos semanas y en ese momento recibieron más producto durante 2 semanas adicionales. A las cuatro semanas, tanto el médico como los sujetos evaluaron la severidad de la enfermedad. También se tomaron fotografías digitales de las áreas tratadas.

De los 30 pacientes de rosácea que empezaron el estudio, 28 completaron el periodo de cuatro semanas. Ninguno de los sujetos, incluyendo los que abandonaron, experimentaron ninguna irritación ni ningún otro efecto adverso del producto. El gráfico de columnas de la figura 15A resume la mejora en porcentaje de “severidad global” para el grupo tratado con la loción de ensayo a las 4 semanas. Tal como puede observarse, la severidad de la rosácea se redujo en 13/18 sujetos (el 72%). La mejora media entre los que respondieron fue del 68% (49% para el grupo total de pacientes). Éste es un resultado estadísticamente significativo.

## ES 2 266 554 T3

El gráfico de columnas de la figura 15B resume la mejora en porcentaje de “severidad global” para el grupo tratado con la loción de control a las 4 semanas. Tal como puede observarse, la severidad de la rosácea se redujo en 6/10 sujetos (el 60%), pero se incrementó en 3/10 (el 30%). La mejora global media fue del 15%, lo que no es un resultado estadísticamente significativo.

La loción de ensayo también alcanzó otro umbral estadístico importante en el estudio de la rosácea. El grado de mejora en el grupo tratado con loción de ensayo fue significativamente mayor que el grado de mejora en el grupo tratado con el control ( $p=0,05$ ) según los estadísticos de Wilcoxon y de análisis de la varianza. Estos resultados son de suficiente calidad para cumplir las normas legales de eficacia de un fármaco y establecen claramente la capacidad del 4-etoxibenzaldehído de suprimir la inflamación de la piel en el ser humano.

La rosácea es una enfermedad difícil de tratar debido a la severidad de la inflamación de la piel y la vasodilatación. Considerando que se ha demostrado que una formulación de 4-EB al 2% resulta más efectiva en el bloqueo del eritema inducido por UV que la formulación al 1% utilizada en este estudio clínico, una versión más concentrada de la loción de ensayo podría proporcionar una eficacia incluso mayor en el tratamiento de la rosácea.

# REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende un portador tópico farmacéutica o cosméticamente aceptable y una cantidad farmacéutica o cosméticamente eficaz de un aldehído aromático seleccionado de entre el grupo constituido por 2-etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-butoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído y 4-hexiloxibenzaldehído.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que el aldehído aromático es el 2-etoxibenzaldehído.

3. Composición según la reivindicación 1, en la que el aldehído aromático es el 4-etoxibenzaldehído.

4. Composición según la reivindicación 1, en la que el aldehído aromático es el 4-propoxibenzaldehído.

5. Composición según la reivindicación 1, en la que el aldehído aromático es el 4-butoxibenzaldehído.

6. Composición según la reivindicación 1, en la que el aldehído aromático es el 4-pentiloxibenzaldehído.

7. Composición según la reivindicación 1, en la que el aldehído aromático es el 4-hexiloxibenzaldehído.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición es una composición cosmética y en la que el compuesto se encuentra presente en una cantidad cosméticamente eficaz.

9. Composición cosmética según la reivindicación 8, en la que el portador es un portador líquido.

10. Composición cosmética según la reivindicación 8, en la que el portador es un portador cremoso.

11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición es una composición farmacéutica tópica y en la que el compuesto se encuentra presente en una cantidad farmacéuticamente eficaz.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que el portador es un portador líquido o cremoso.

13. Composición farmacéutica transdérmica según la reivindicación 12, en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica transdérmica y el compuesto se encuentra presente en una cantidad transdérmicamente eficaz.

14. Composición farmacéutica transdérmica según la reivindicación 13, en la que el portador es un portador líquido.

15. Composición farmacéutica transdérmica según la reivindicación 12, en la que el portador es un portador cremoso.

16. Composición farmacéutica transdérmica según la reivindicación 12 en una forma de dosificación de liberación sostenida.

17. Composición farmacéutica sistémica que comprende un portador sistémicamente adecuado y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un aldehído aromático seleccionado de entre el grupo constituido por 2-etoxibenzaldehído, 4-etoxibenzaldehído, 4-propoxibenzaldehído, 4-butoxibenzaldehído, 4-pentiloxibenzaldehído y 4-hexiloxibenzaldehído.

18. Composición según la reivindicación 17, en la que el aldehído aromático es el 2-etoxibenzaldehído.

19. Composición según la reivindicación 17, en la que el aldehído aromático es el 4-etoxibenzaldehído.

20. Composición según la reivindicación 17, en la que el aldehído aromático es el 4-propoxibenzaldehído.

21. Composición según la reivindicación 17, en la que el aldehído aromático es el 4-butoxibenzaldehído.

22. Composición según la reivindicación 17, en la que el aldehído aromático es el 4-pentiloxibenzaldehído.

23. Composición según la reivindicación 17, en la que el aldehído aromático es el 4-hexiloxibenzaldehído.

24. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en la que el portador es un portador inyectable.

25. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en la que el portador es un portador líquido oral.

26. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en la que el portador es un sólido.

## ES 2 266 554 T3

27. Composición según la reivindicación 26 en una forma de dosificación unitaria.

28. Composición según la reivindicación 27, en la que la forma de dosificación unitaria es una cápsula.

5 29. Composición según la reivindicación 27, en la que la forma de dosificación unitaria es una píldora.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



FIGURA 1

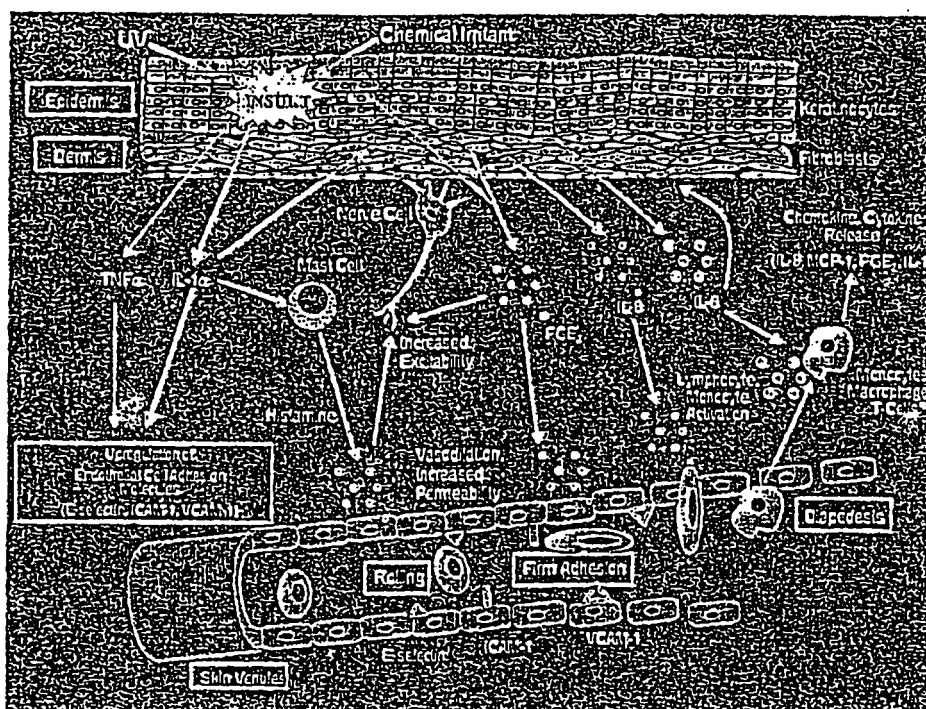


FIGURA 2

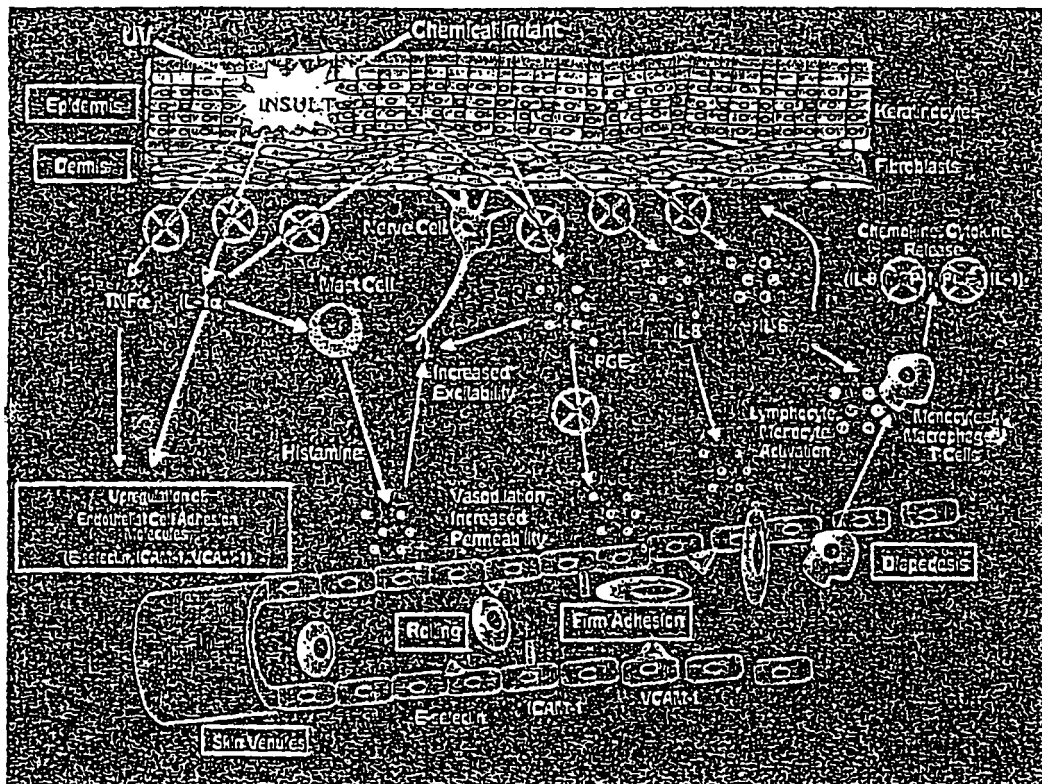


FIGURA 3A

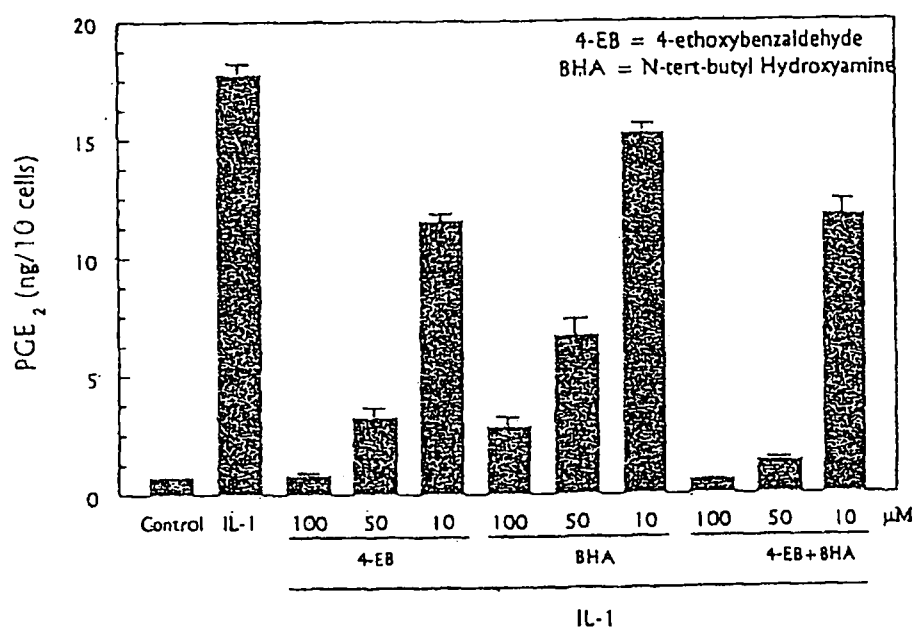


FIGURA 3B

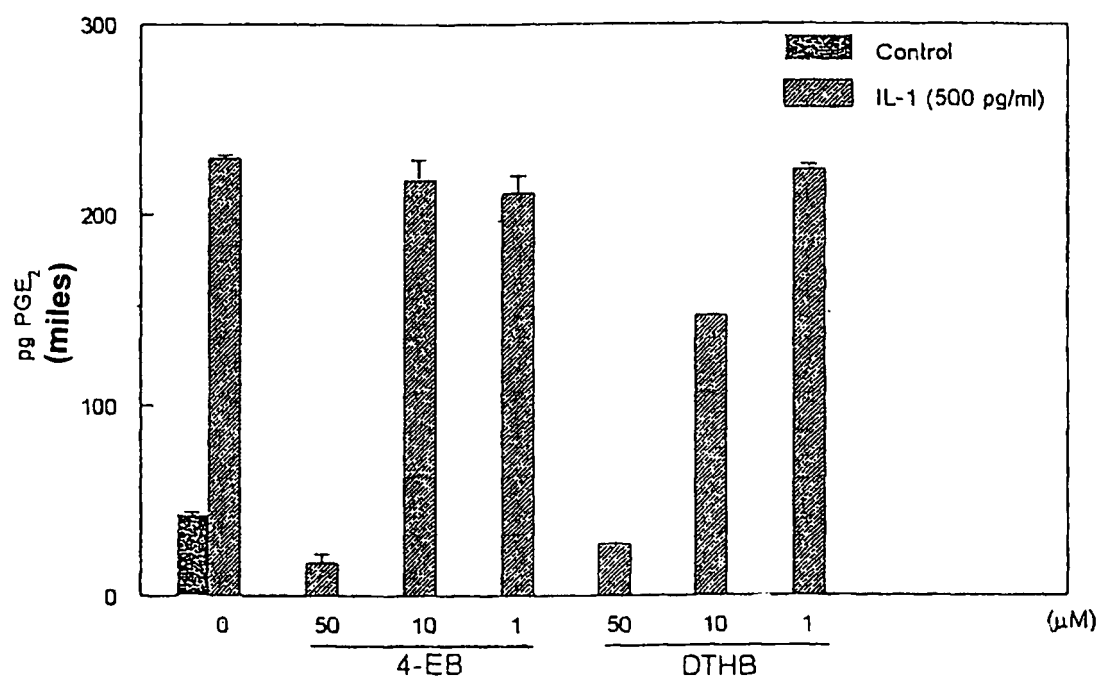
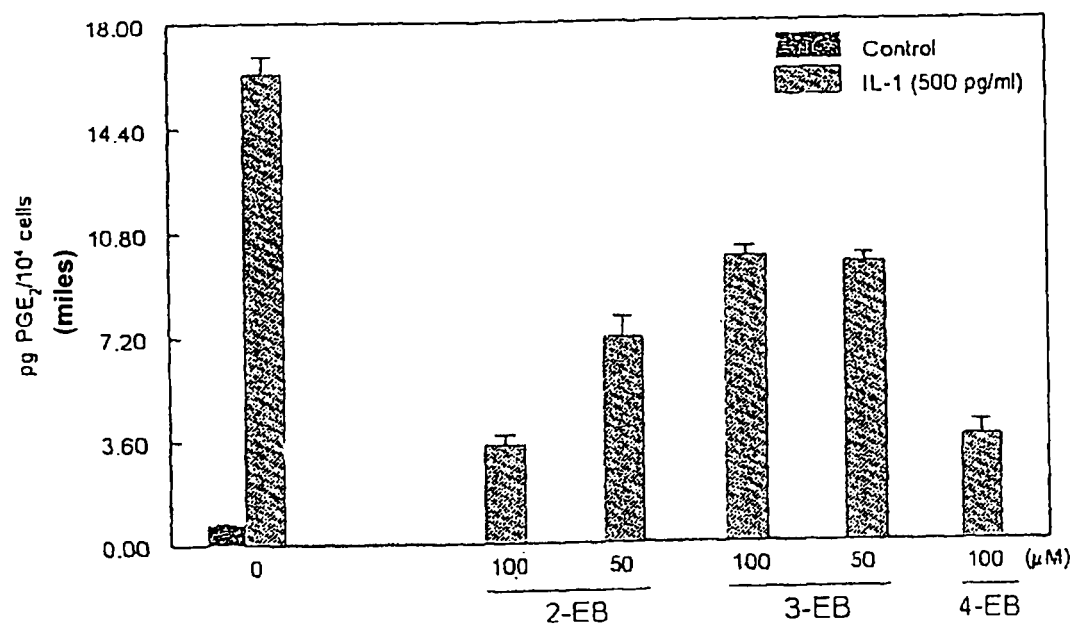


FIGURA 4

A)



B)

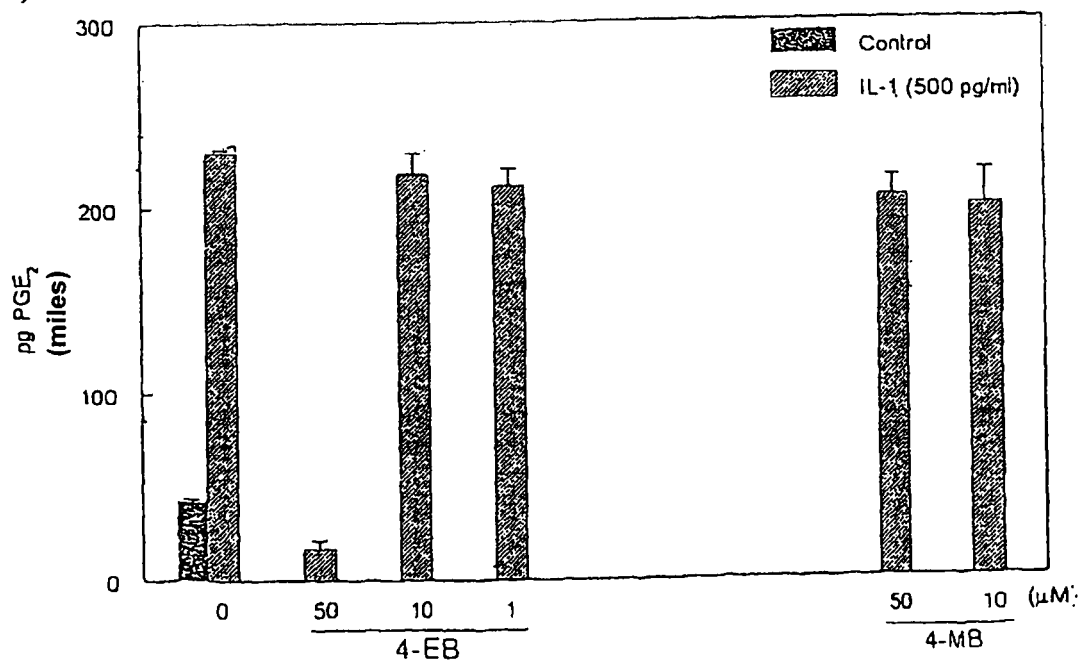


FIGURA 4C

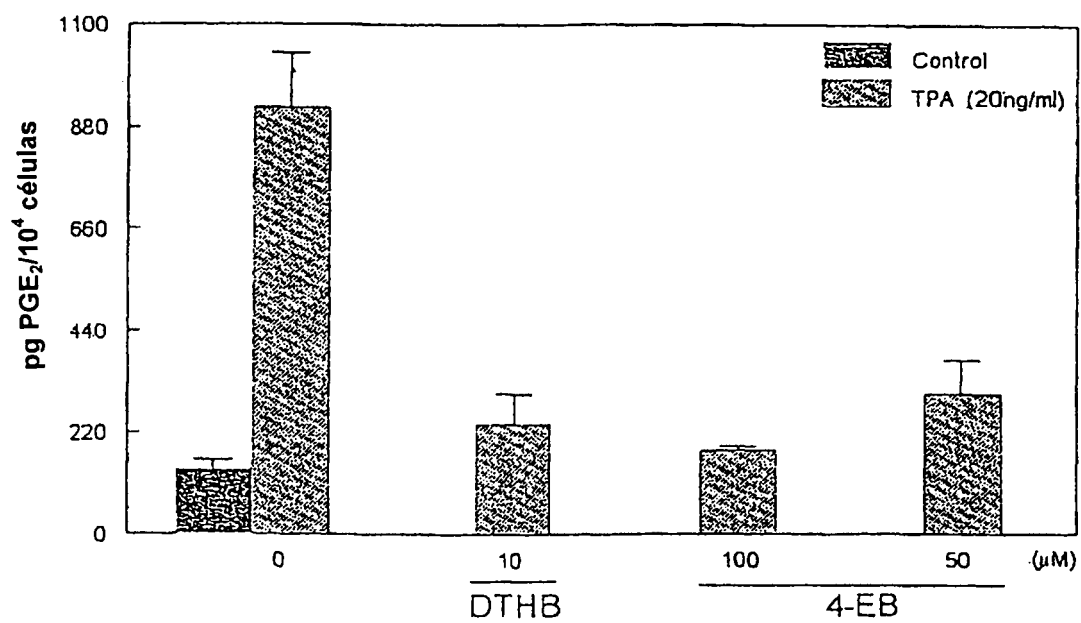


FIGURA 5

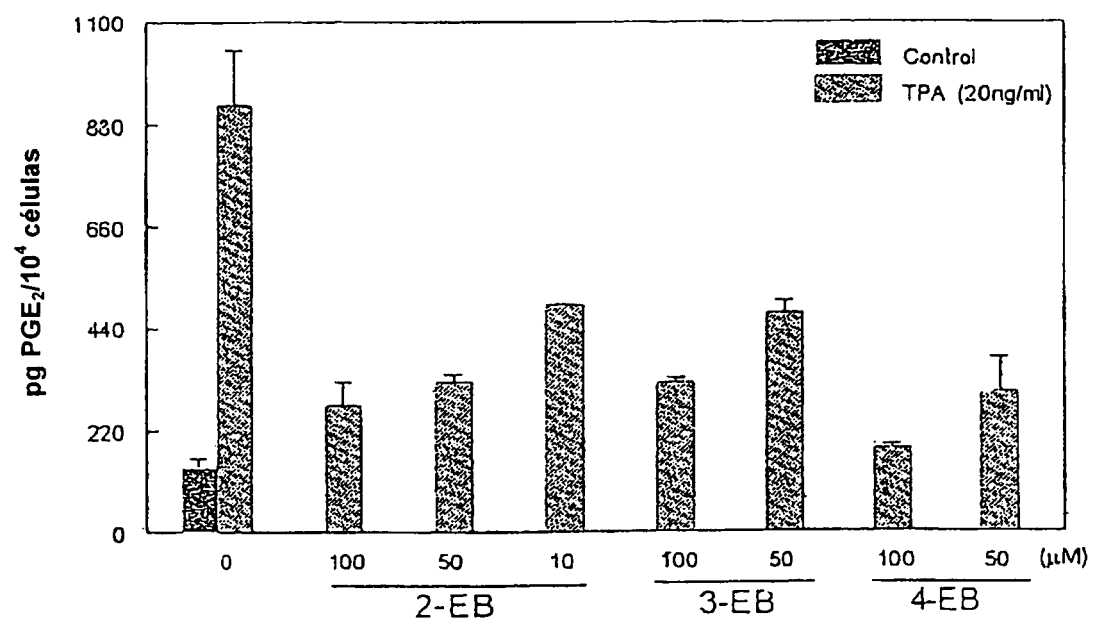


FIGURA 6

Fármaco	(µM)	Fibroblastos							
		Luz ultravioleta				IL-1			
		PGE-2	IL-1	IL-6	IL-8	PGE-2	IL-6	IL-8	MMP-1
CX-1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
2,4-dietoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	Muerte celular	-	Muerte celular	Muerte celular
CX-2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzaldehído dimetil acetal	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	12	-	NE	NE
CX-3	1	-	-	-	-	-	-	-	-
2,4,5-trietoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	Muerte celular	-	Muerte celular	Muerte celular
CX-4	1	-	-	-	-	NE	NE	-	-
3,5-di-terc-butil-4-hidroxi benzaldehído	10	>100	NI	83	47	22	82	-	-
	100	>100	NI	64	67	100	54	20	-
CX-5	1	-	-	-	-	-	-	-	-
2-etoxi benzaldehído	10	97	-	-	74	59	31	29	-
	100	>100	-	-	>100	77	49	26	-
CX-6	1	-	-	-	-	-	-	-	-
2-propoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	78	-	-	-
	100	-	-	-	-	93	-	-	-
CX-7	1	-	-	-	-	-	-	-	-
3-dodeciloxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	75	5	NE	NE
CX-8	1	-	-	-	-	12	36	7	NE
3-etoxi-4-hidroxi benzaldehído	10	-	-	-	-	31	24	3	NE
	100	-	-	-	-	84	33	20	NE
CX-9	1	-	-	-	-	-	-	-	-
3-benciloxi-4,5-dimetoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	78	43	48	NE
CX-10	1	-	-	-	-	-	-	-	-
3-etoxi benzaldehído	10	32	NI	45	30	43	51	29	-
	100	58	NI	67	52	41	52	35	-
CX-11	1	-	-	-	-	-	-	-	-
3,5-dihidroxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	65	16	NE	6
CX-12	1	-	-	-	-	-	-	-	-
4-metoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	70	8	1	10
CX-13	1	-	-	-	-	-	-	-	-
4-benciloxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	60	37	21	NE
CX-14	1	-	-	-	-	-	-	-	-
4-acetoxi-3,5-dimetoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	97	-	24	NE
CX-15	1	-	-	-	-	NE	-	-	-
4-hidroxi-3,5-dimetoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	NE	-	-	-
	100	-	-	-	-	90	48	39	NE
CX-16	1	-	-	-	-	13	-	43	-
4-aliloxi benzaldehído	10	16	-	-	-	94	-	30	-
	100	62	-	-	-	>100	29	3	NE
CX-17	1	-	-	-	-	-	-	-	-
4-terc-pentil benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	18	-	NE	NE
CX-18	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzaldehído	10	-	-	-	-	44	-	45	20
	100	-	-	-	-	50	-	44	28
CX-19	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Alcohol bencilico	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	12	30	29	NE
CX-20	1	-	-	-	-	-	-	-	-
4-etil benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	9	-	NE	NE
CX-21	1	-	-	-	-	3	NE	8	NE
4-etoxi benzaldehído	10	NE	90	>100	NE	38	13	8	NE
	100	>100	NI	>100	44	80	15	9	NE
CX-22	1	-	-	-	-	NE	-	NE	-
4-propoxi benzaldehído	10	75	-	-	-	79	-	NE	-
	100	91	-	-	-	>100	-	10	NE
CX-23	1	-	-	-	-	21	-	NE	-
4-butoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	86	-	NE	-
	100	-	-	-	-	95	-	NE	-
CX-24	1	-	-	-	-	60	47	40	31
4-pentiloxi benzaldehído	10	82	-	-	-	95	61	55	18
	100	83	-	-	-	100	58	44	21
CX-25	1	-	-	-	-	34	-	40	-
4-hexiloxi benzaldehído	10	97	-	-	-	86	-	15	-
	100	>100	-	-	-	97	-	NE	NE

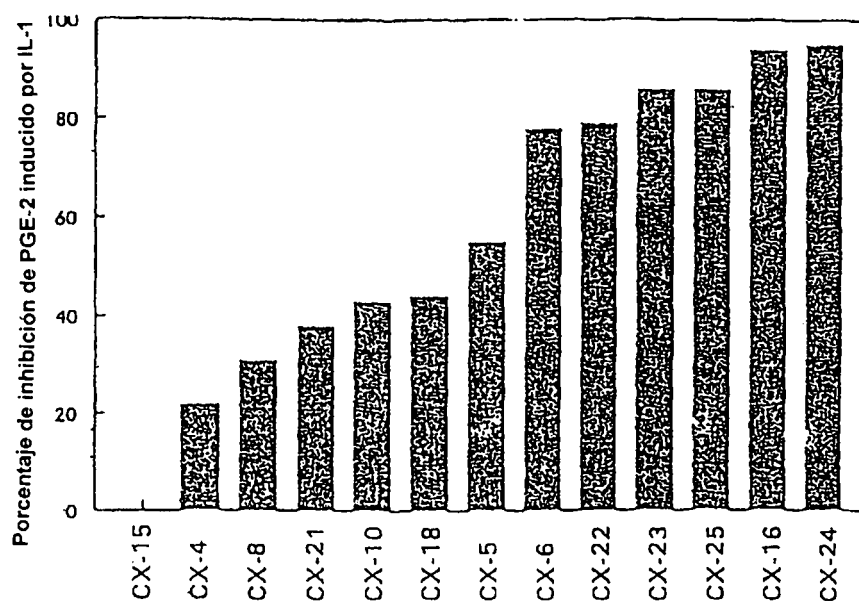


FIGURA 7

Fármaco	[µM]	Queratinocitos											
		Luz ultravioleta						Forbol éster					
		PGE-2	IL-1	IL-6	IL-8	TNF-α	MMP-1	PGE-2	IL-1	IL-6	IL-8	TNF-α	MMP-1
CX-1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,4-dietoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzaldehído dimetil acetal	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	100	NE	NE	NE	NE	NE
CX-3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,4,5-trietoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-4	1	24	NE	65	NE	-	-	-	-	NE	-	-	-
3,5-di-terc-butil-4-hidroxi benzaldehído	10	68	NE	66	NE	-	-	94	-	70	28	-	-
	100	Cristales	Cristales	Cristales	Cristales	-	-	Cristales	-	Cristales	Cristales	Cristales	-
CX-5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-etoxi benzaldehído	10	16	NE	54	NE	-	-	55	-	NE	NE	-	-
	100	33	NE	78	NE	-	-	91	-	54	23	-	-
CX-6	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-propoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-7	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-dodeciloxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-8	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-etoxi-4-hidroxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	58	58	NE	NE	7	NE
CX-9	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-benciloxi-4,5-dimetoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-10	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-etoxi benzaldehído	10	21	NE	53	NE	-	-	74	-	NE	NE	-	-
	100	30	NE	57	NE	-	-	85	-	71	9	-	-
CX-11	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3,5-dihidroxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-12	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-metoxi benzaldehído	10	NE	NE	NE	NE	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	88	NE	78	NE	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-13	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-benciloxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-14	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-acetoxi-3,5-dimetox benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-15	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-hidroxi-3,5-dimetoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-16	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-aliloxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	36	>100	26	12	36	17
CX-17	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-terc-pentil benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-18	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-19	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alcohol bencilico	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-20	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-etil benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE
CX-21	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-etoxi benzaldehído	10	45	19	84	45	-	-	82	-	NE	11	NE	-
	100	68	NE	77	25	-	-	89	53	NE	5	6	NE
CX-22	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-propoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-23	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-butoxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CX-24	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-pentiloxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	>100	12	100	77	90	>100	>100	>100	37	6	26	NE
CX-25	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-hexiloxi benzaldehído	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100	98	NE	100	>100	>100	>100	NE	-	74	67	87	80

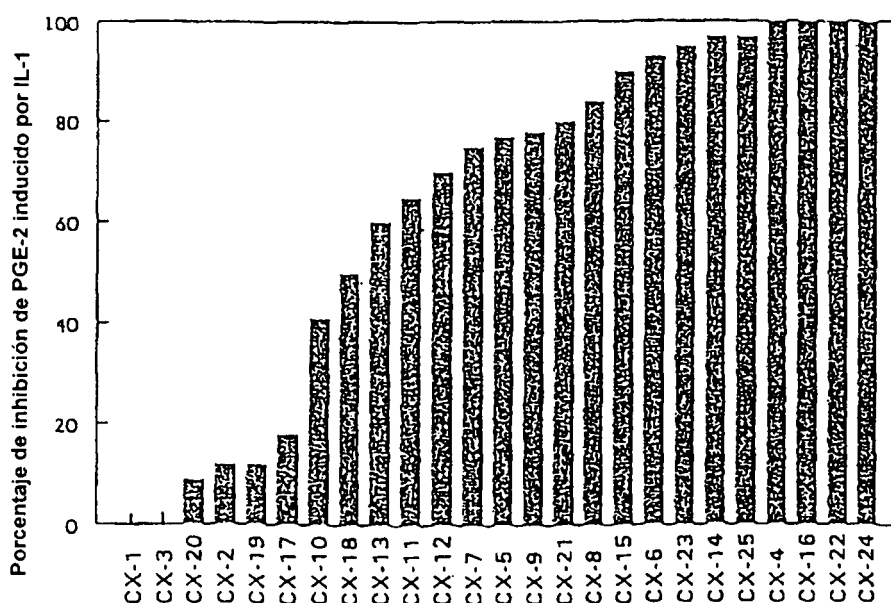
**FIGURA 8A**

**Porcentaje de inhibición de PGE-2  
inducido por IL-1 en fibroblastos**



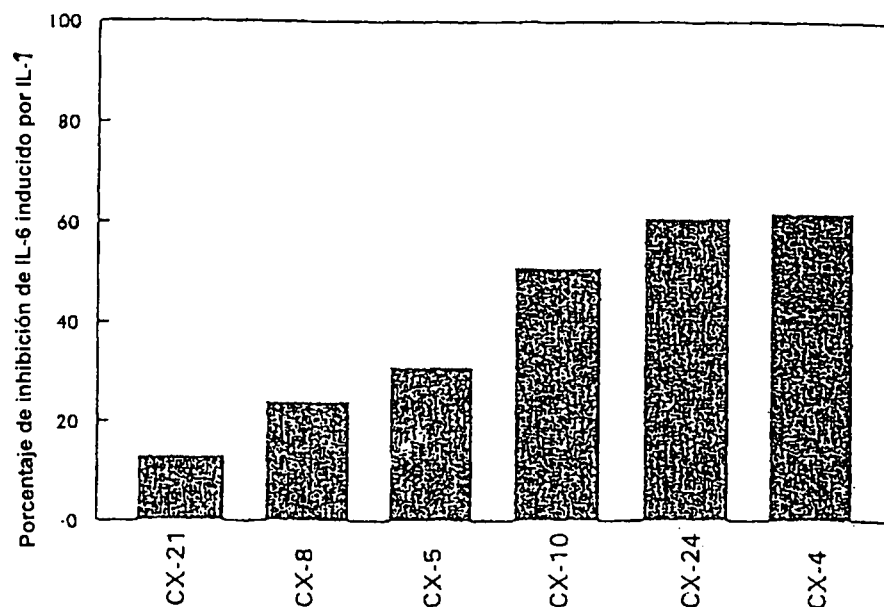
**FIGURA 8B**

**Porcentaje de inhibición de PGE-2  
inducido por IL-1 en fibroblastos**



**FIGURA 9A**

**Porcentaje de inhibición de IL-6 inducido por IL-1  
en fibroblastos**



**FIGURA 9B**

**Porcentaje de inhibición de IL-6 inducido por IL-1  
en fibroblastos**

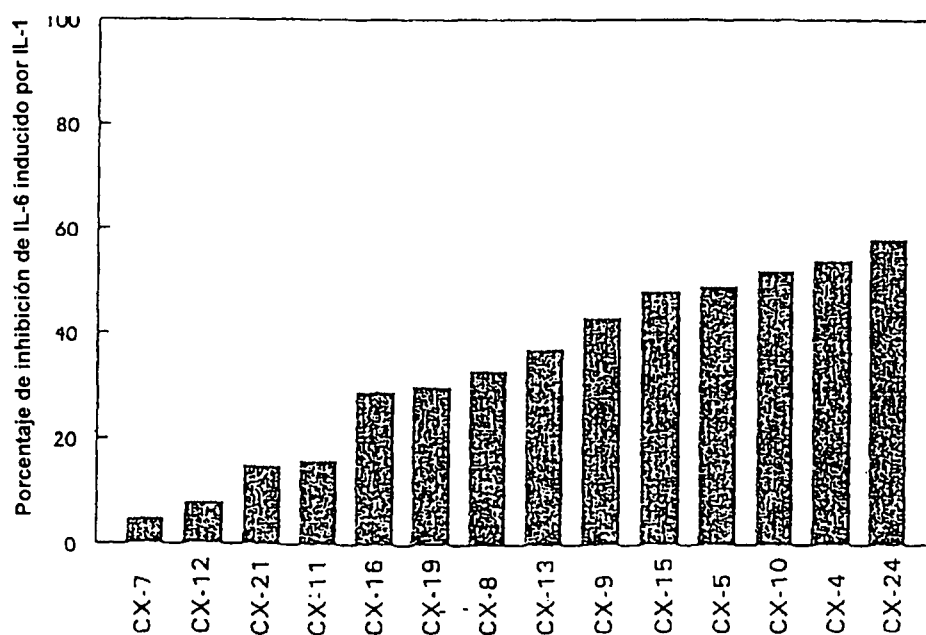


FIGURA 10A

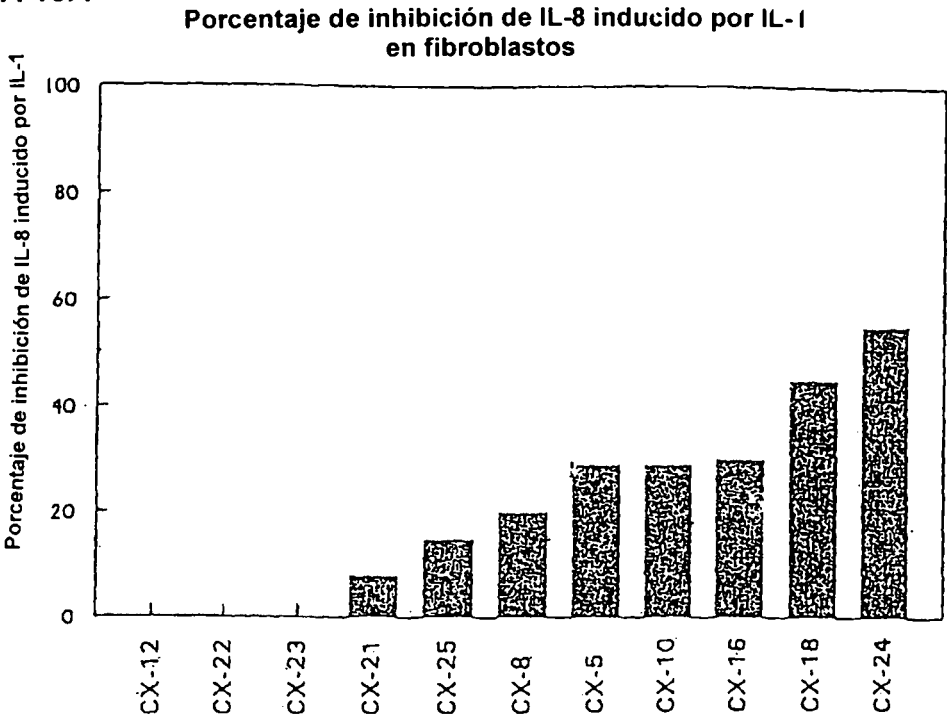
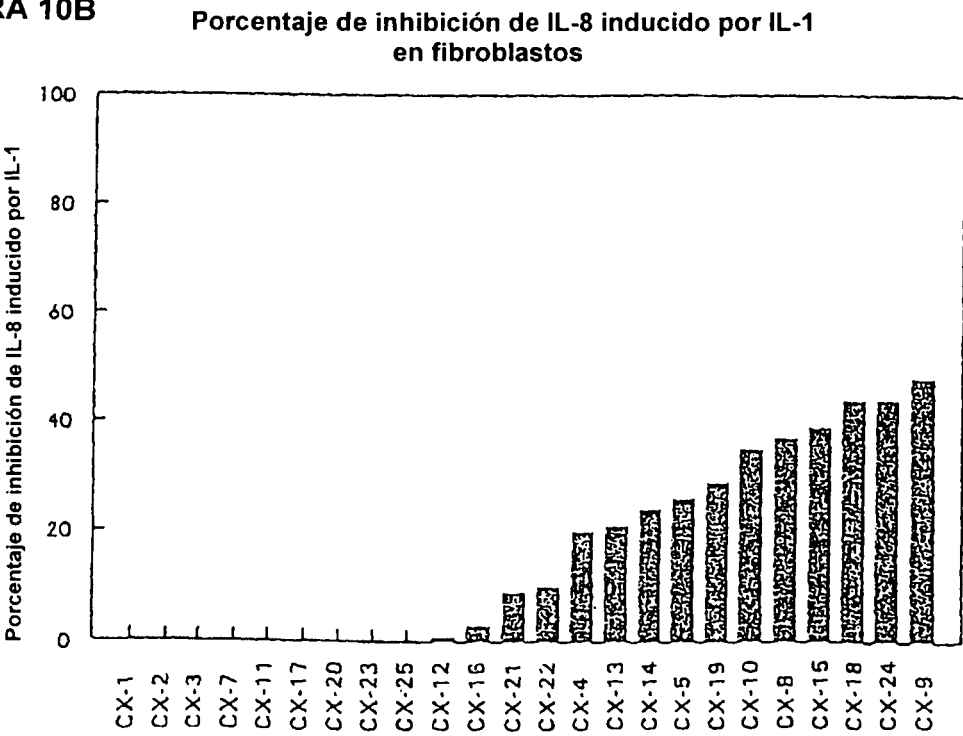
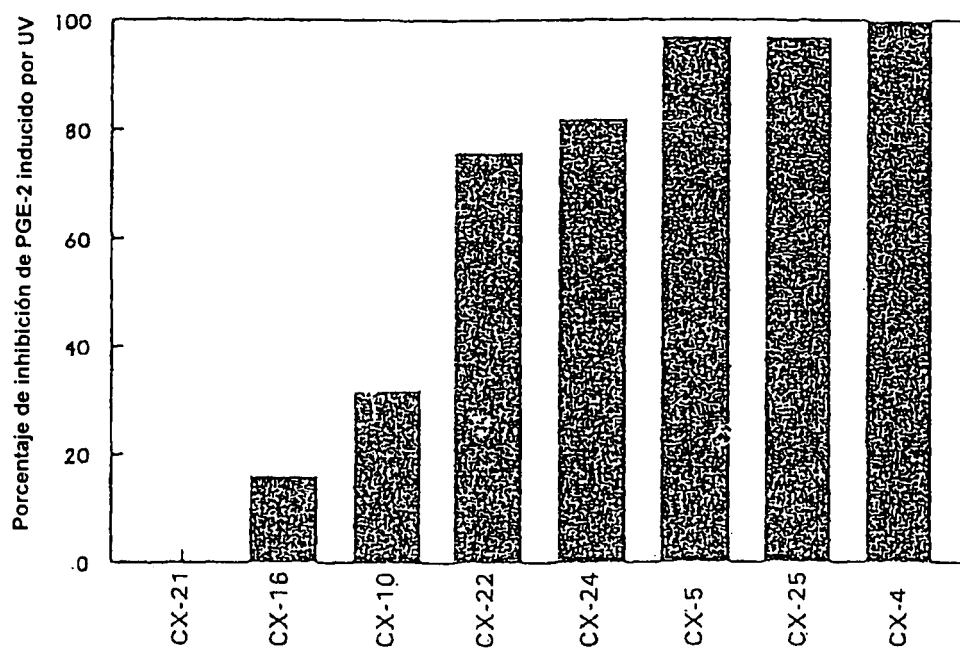


FIGURA 10B



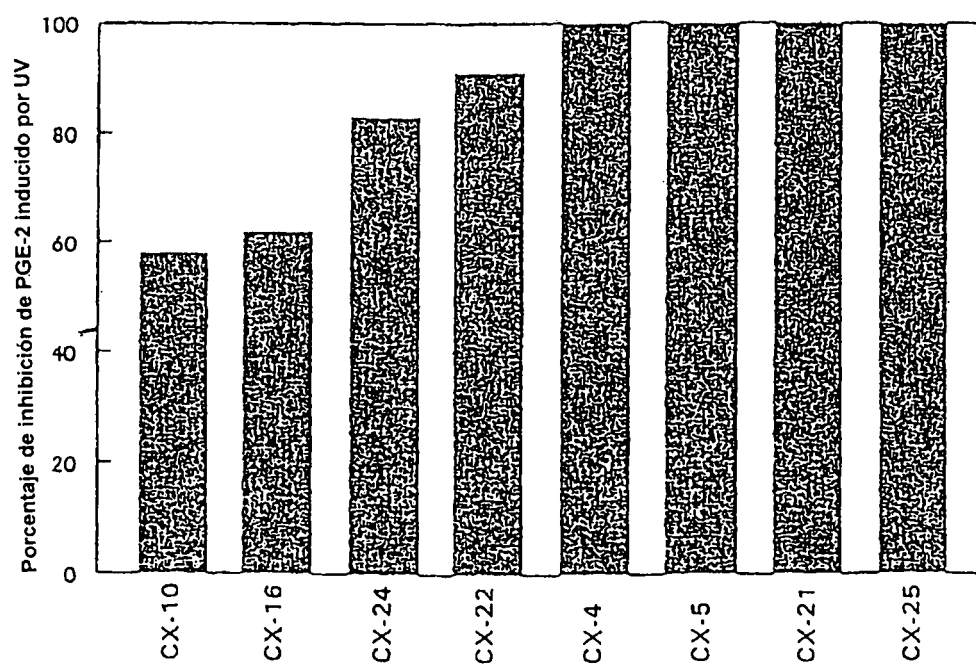
**FIGURA 11A**

**Porcentaje de inhibición de PGE-2 inducido por UV  
en fibroblastos**



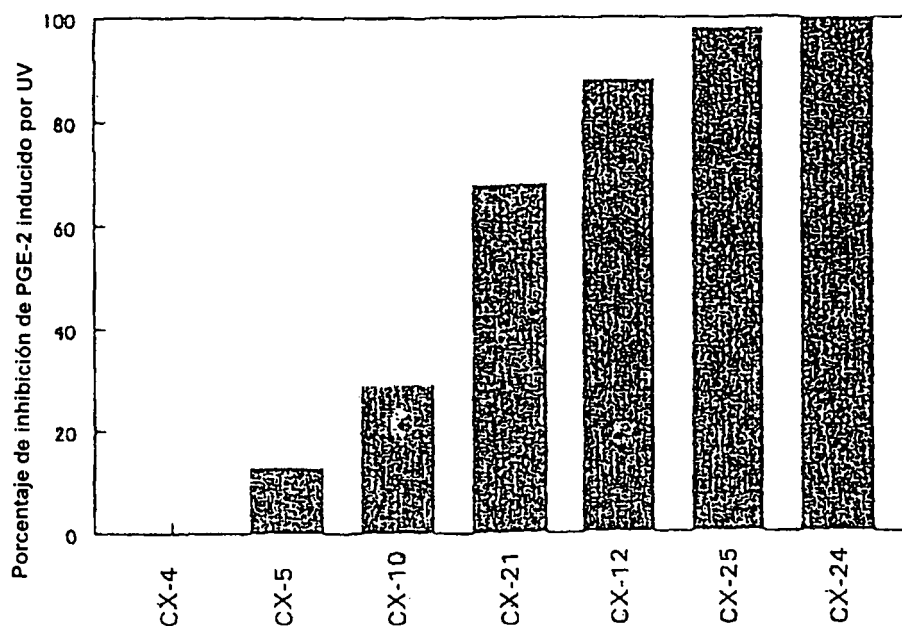
**FIGURA 11B**

**Porcentaje de inhibición de PGE-2 inducido por UV  
en fibroblastos**



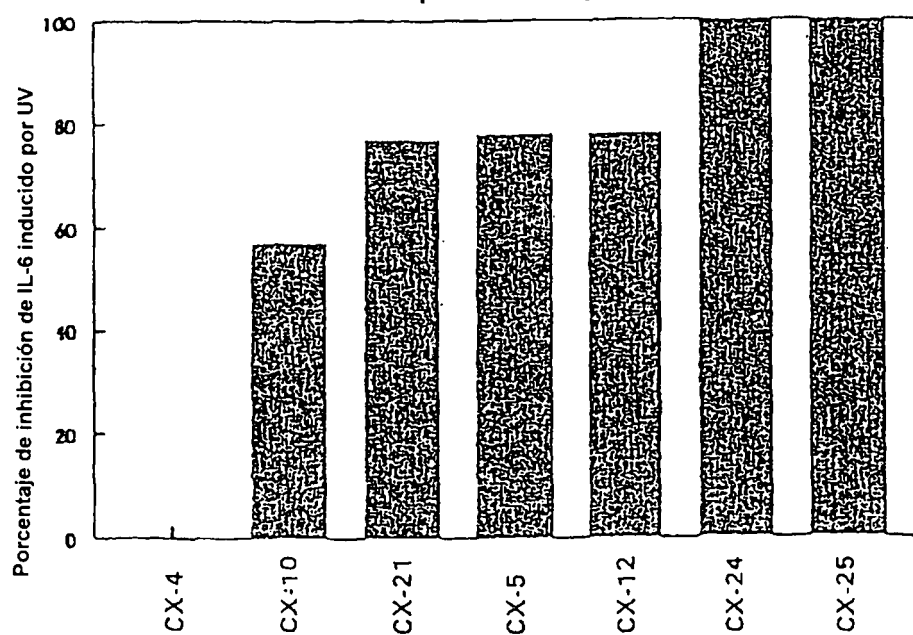
**FIGURA 12A**

**Porcentaje de inhibición de PGE-2 inducido por UV  
en queratinocitos**



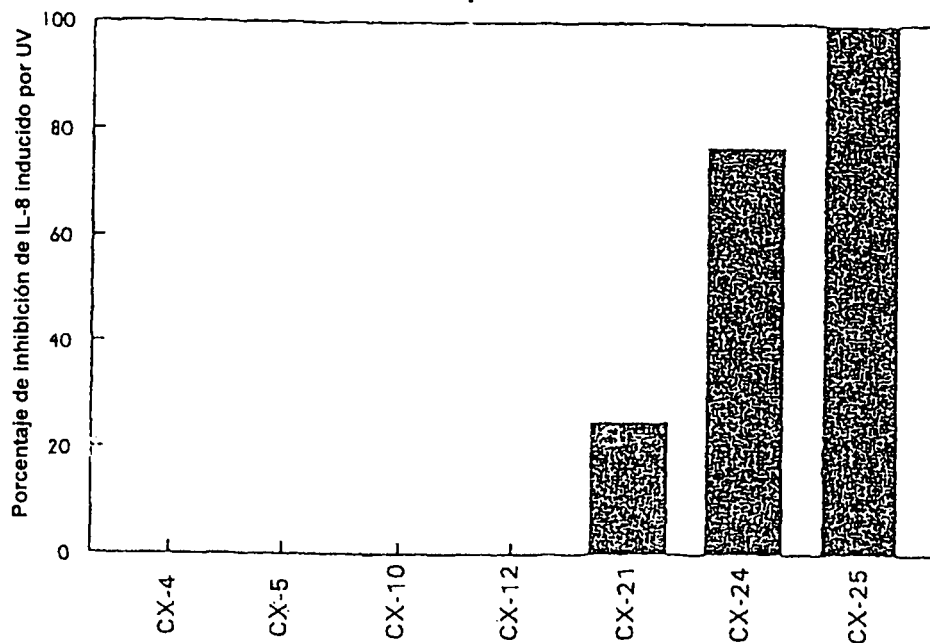
**FIGURA 12B**

**Porcentaje de inhibición de IL-6 inducido por UV  
en queratinocitos**



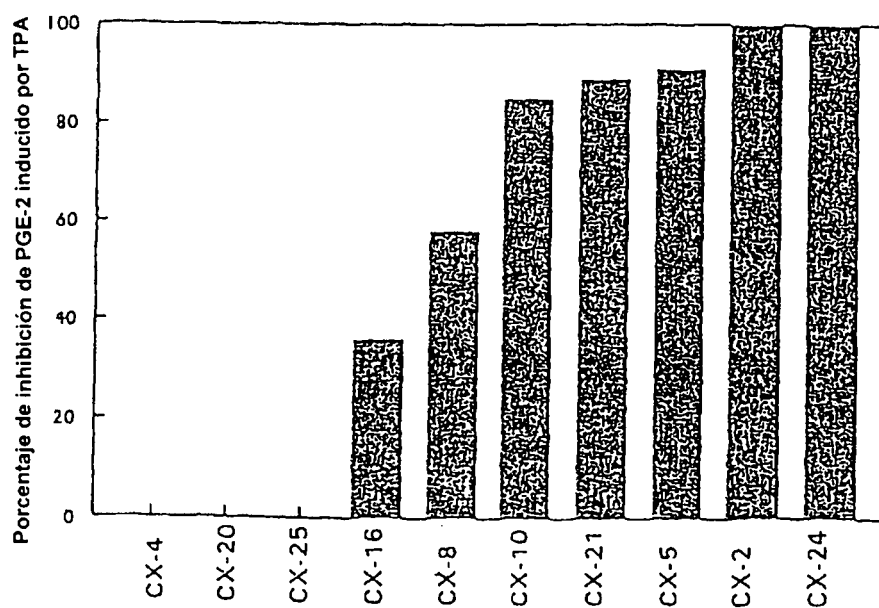
**FIGURA 13A**

**Porcentaje de inhibición de IL-8 inducido por UV  
en queratinocitos**



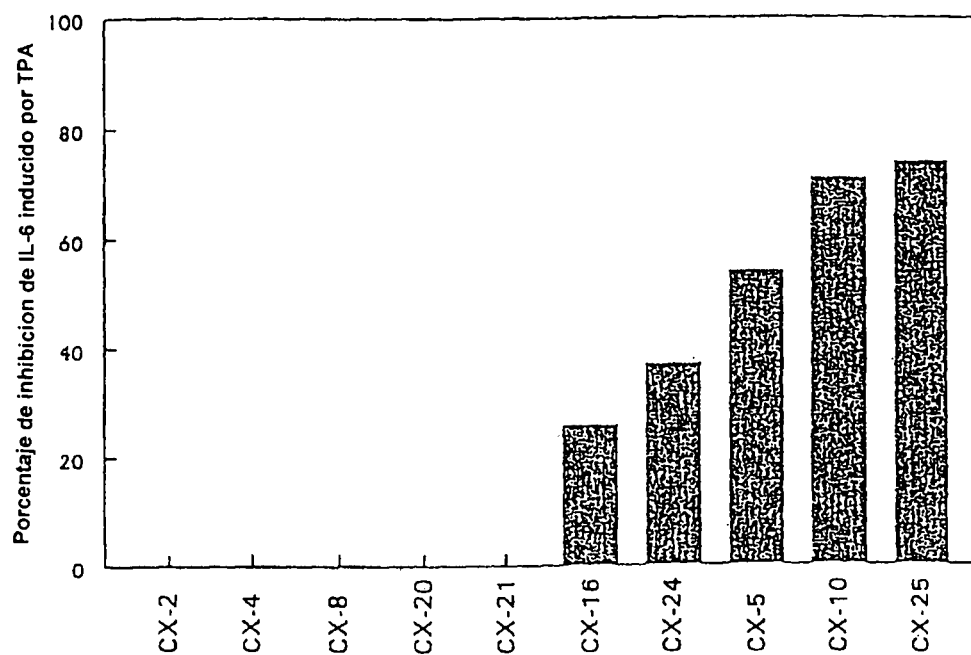
**FIGURA 13B**

**Porcentaje de inhibición de PGE-2 inducido por TPA  
en queratinocitos**



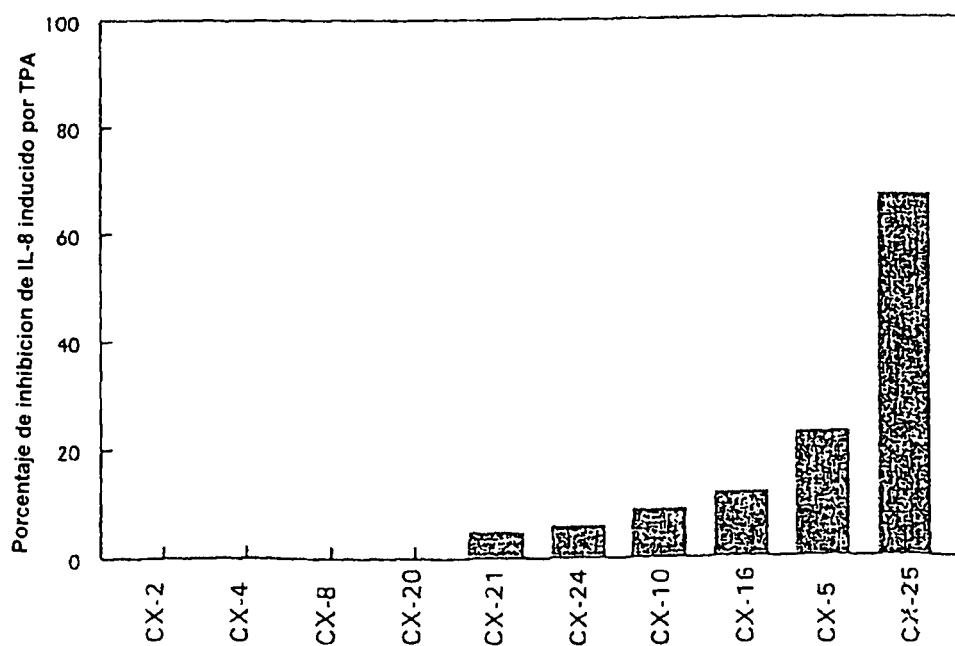
**FIGURA 14A**

**Porcentaje de inhibición de IL-6 inducido por TPA  
en queratinocitos**



**FIGURA 14B**

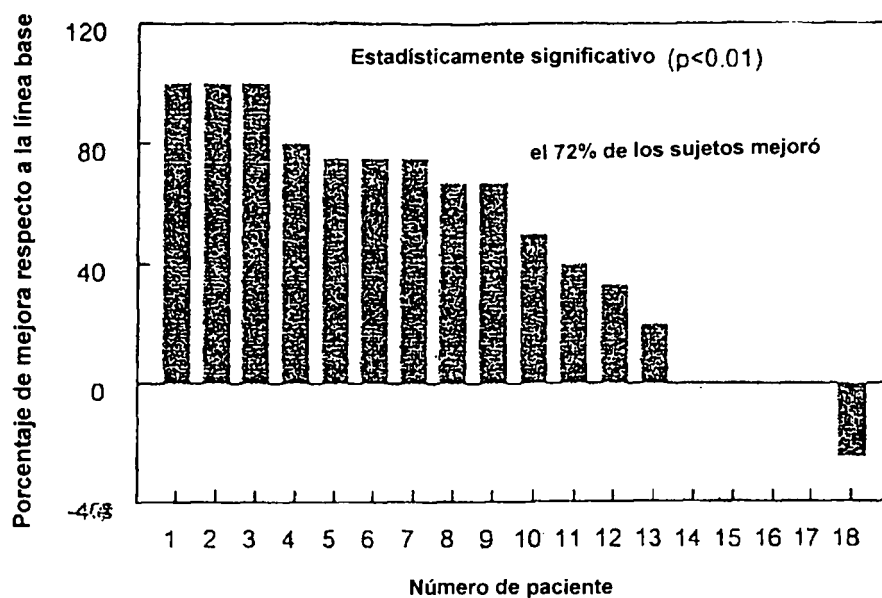
**Porcentaje de inhibición de IL-8 inducido por TPA  
en queratinocitos**





**FIGURA 15A**

**Efecto de la loción "Dramatic Relief" de Cutanix  
sobre la rosácea a las 4 semanas**



**FIGURA 15B**

**Efecto de la loción de control  
sobre la rosácea a las 4 semanas**

